

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 6 月 10 日 (10.06.2004)

PCT

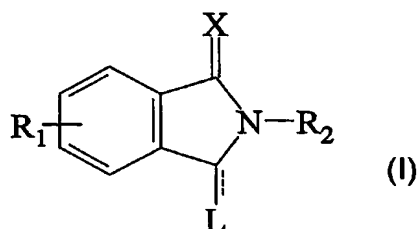
(10) 国際公開番号
WO 2004/048332 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 209/46, 209/64, 209/70, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/14, 417/12, 491/048, 491/056, A61K 31/4035, 31/4439, 31/44, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/551, A61P 23/00, 25/20
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014986
- (22) 国際出願日: 2003 年 11 月 25 日 (25.11.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-342399
2002 年 11 月 26 日 (26.11.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 丸石製薬株式会社 (MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町 2 丁目 3 番 5 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 豊岡 康平 (TOYOOKA, Kouhei) [JP/JP]; 〒538-0052 大阪府 大阪市 鶴見区 横堤 1-1-2-13-307 Osaka (JP). 金光 範昌 (KANAMITSU, Norimasa) [JP/JP]; 〒661-0002 兵庫県 尼崎市 塚口町 5-3-0-1-301 Hyogo (JP). 吉村 昌和 (YOSHIMURA, Masakazu) [JP/JP]; 〒657-0855 兵庫県 神戸市 灘区 摩耶海岸通 1-1-3-215 Hyogo (JP). 栗山 晴夫 (KURIYAMA, Haruo) [JP/JP]; 〒576-0054 大阪府 交野市 幾野 2-1-5-1 Osaka (JP). 田村 隆 (TAMURA, Takashi) [JP/JP]; 〒569-1133 大阪府 高槻市 川西町 3-1-1-12 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区 城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

[続葉有]

(54) Title: ISOINDOLINE DERIVATIVE

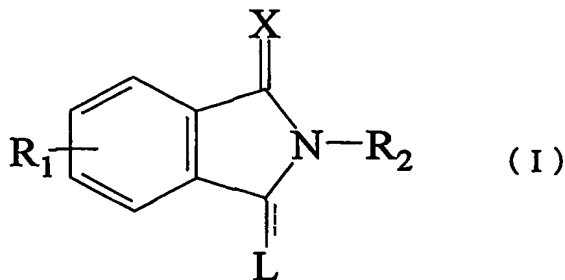
(54) 発明の名称: イソインドリン誘導体



(57) Abstract: A novel isoindoline compound represented by the formula (I). (I) The compound has sedative activity. The compound leads mammals to sedation and is hence useful as a narcotic drug.

(57) 要約:

本発明は式 (I)



で表される、新規イソインドリン化合物を提供する。本発明の化合物は、鎮静作用を有する。さらに、本発明の化合物は、哺乳動物において鎮静を誘導することにより、麻酔薬として有用である。



DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

イソインドリン誘導体

技術分野

本発明は、新規イソインドリン誘導体に関する。本発明のイソインドリン誘導体は、医薬、特に麻酔薬の製造に有用である。

背景技術

中枢神経系に作用する薬剤としてこれまでにイソインドリン骨格を有する多くの化合物が知られている。これらの多くは特開昭47-12322や特開昭58-189163に示されているごとく、精神安定剤、鎮痙剤または抗不安薬の開発を目的としたものであった。麻酔作用を発現するようなイソインドリン誘導体はこれまでに報告されていない。

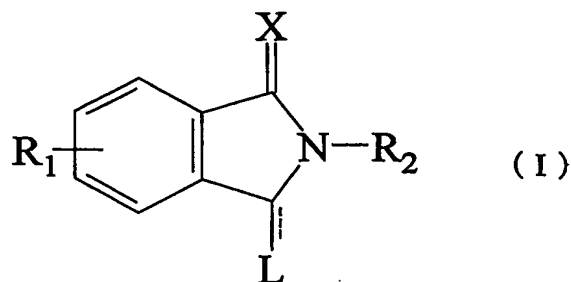
中枢神経系に作用する薬剤、とりわけ静脈麻酔薬は速効性を有すること、麻酔からの回復が速やかであることが望まれる。また注射用剤形を調製するため、水溶性であることが望ましい。例えば現在麻酔薬として使用されているプロポフォル（2,6-ジイソプロピルフェノール）は水にほとんど溶けないため、大豆油、グリセリン、精製卵リン脂質の乳濁液にエマルジョン化した製剤において、臨床的に静脈麻酔薬として使用されている。このため注射時の血管痛や脂質蓄積および易感染性等の副作用が指摘されている。

中枢神経系に作用する薬剤であって、副作用が少なく、水に溶解させ得る、あるいは水と混和し得るという観点から、未だ満足すべき化合物は見い出されていない。

発明の開示

本願発明は水溶性もしくは水混和性である麻酔薬、特に静脈麻酔薬の製造に有用な新規化合物を提供することを目的とする。

即ち本発明は、式 (I)



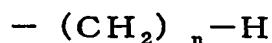
[式中、 R_1 は1～3個の、同一であっても異なっても良い炭素数1～3のアルキル基およびアルコキシ基からなる群から選択される、または R_1 が隣接する2個の基である場合、共に結合して硫黄、窒素および酸素原子からなる群から
5 選択される1または2のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和または不飽和の5員または6員の環状基を形成してもよい：

X は酸素原子または硫黄原子：

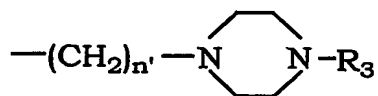
R_2 は置換基を有していてもよいフェニル、ベンジル、ピリジル、ピリジルメチル、ピリミジニル、シクロヘキシル、メチルピペラジニル、インダニルおよび
10 ナフチルから成る群から選択される、但し、 R_2 がフェニル基の場合、フェニル基の3位および4位が同時にアルコキシで置換されることはない：

----- は単結合または二重結合：および、

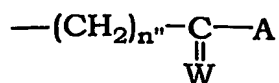
L は



(式中、 n は1～8の数) ；

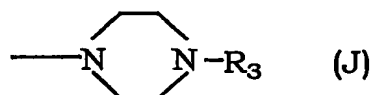


(式中、 R_3 は水素、炭素数1～8の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-ピリジルおよび2-
20 -ピリミジニルからなる群から選択される基、 n' は1～3の数) ；



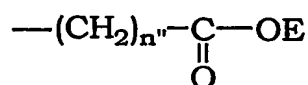
(式中、 W は酸素または硫黄原子、 A は炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アル

キル、2-ジメチルアミノエチルアミノ、2-チアゾリルアミノ、4-メチルホモピペラジニル、4-ピペリジノピペリジノ、ジメチルアミノアニリノ、ピリジルアミノ、ピペリジノ、4-エトキシカルボニルピペリジノ、4-カルボキシピペリジノ、および式 (J)



5

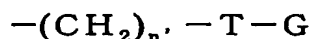
で表される基(式中、 R_3 は上記と同意) からなる群から選択される、 n'' は0～3の数) ;



10

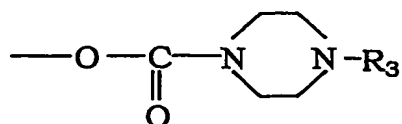
(式中、Eは水素、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキルまたはアルケニル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、2-メチルチオエチル、2-ジメチルアミノエチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、シクロヘキシルメチル、1-メチル-4-ピペリジル、インダニル、1,3-ベンゾジオキサソリルおよび1H-インドリルからなる群から選択される、ここでフェニルおよびピリジルはハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロピルおよびアリルからなる群から選択される基で置換されていてもよい、但し R_1 が7-メトキシであって、 R_2 がフェニルである場合、Eはアルキルではない、 n'' は0～3の数) ;

15



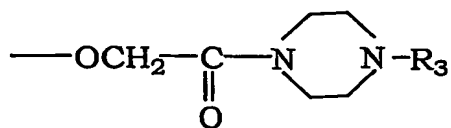
20

(式中、Tは酸素、硫黄またはNH、Gは水素、炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、およびアルキルカルボニルからなる群から選択される、 n' は1～3の数) ;

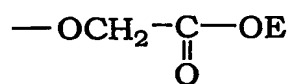


25

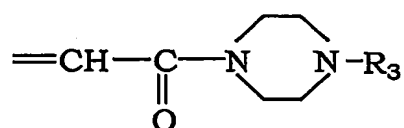
(式中、 R_3 は前記と同意義) ;



(式中、R₃は前記と同意義) ;

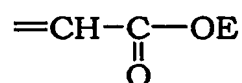


(式中、Eは前記と同意義) ;



5

(式中、R₃は前記と同意義) ; または、



(式中、Eは前記と同意義)]

で表される化合物、またはその塩を提供する。

- 10 本発明の化合物は、哺乳類に対して好適な鎮静作用を有し、麻酔薬の製造に好適に用いることができる。

本発明はさらに、式 (I) で表される化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容されるビヒクルを含有する、哺乳動物用の麻酔・鎮静薬組成物を提供する。本発明の麻酔・鎮静薬組成物は、特に静脈麻酔薬として全身麻酔に好適に用いられる。

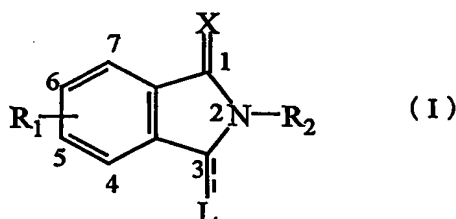
15

本発明はまた、式 (I) で表される化合物またはその医薬上許容される塩の、哺乳動物用麻酔、鎮痛薬組成物を調製するための使用を提供する。

本発明はさらに、麻酔・鎮静誘導が必要な哺乳動物へ、有効量の式 (I) で表される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、哺乳動物へ麻酔・鎮痛作用を誘導する方法を提供する。

20

なお、本明細書および請求の範囲の記載において、特に断りの無い場合には、化合物は下記のイソインドリン骨格の番号付けシステムを用いて記載する：



また、本明細書および請求の範囲において、「L」はイソインドリン骨格との結合を含んで、あるいは含まないで記載されることがある。「L」の定義として結合部分を含んで記載している場合は、「 ---L 」についての定義であり、結合部分を含まない形で記載している場合は、「L」部分のみを定義するものである。

発明の実施の形態

好ましい態様において式 (I) 中、 R_1 は 1～2 個の同一であっても異なってもよい、メチル、エチルおよびメトキシからなる群から選択される基である。特に、 R_1 の数が 2 個であることが好ましい。とりわけ式 (I) の化合物の 5, 6 一位がいずれもメチルである 5, 6 ージメチル化合物が好適に用いられる。本発明の別の好ましい態様においては、イソインドリン骨格の 5、6 位に結合した 2 個の R_1 がイソインドリン環と共に 1 または 2 個の酸素を含有していてもよい 5 員環の環状基を形成する。

X は酸素または硫黄を示すが、特に酸素が好ましい。

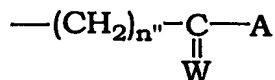
R_2 は置換基を有していてもよいフェニル、ベンジル、ピリジル、ピリジルメチル、ピリミジニル、シクロヘキシル、メチルピペラジニル、インダニルおよびナフチルからなる群から選択される。但し、 R_2 がフェニル基の場合、 R_2 の 3 位および 4 位が同時にアルコキシで置換されることはない。 R_2 については特に置換基を有していてもよいフェニルおよびピリジルが好ましい。

R_2 は 1～3 個、より好ましくは 1 または 2 個の置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシ、炭素数 1～4 のアルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)、炭素数 1～4 のアルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、トリフルオロメチル、炭素数 1～3

の1以上のフッ素で置換されているアルコキシ(例、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシおよびトリフルオロプロポキシ)、アミド、カルボキシ、シアノ、炭素数1~4のアルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ)、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、メチレンジオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、炭素数2~5のアルカノイルオキシ(アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ)、 ω -ヒドロキシアルキル(炭素数1~3)(例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、アルカノイルオキシ(炭素数2~5)-アルキル(炭素数1~3)(例、アセチルオキシメチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシメチル)、炭素数2~5のアルカノイルアミノ(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ)、アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル)、フェノキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。

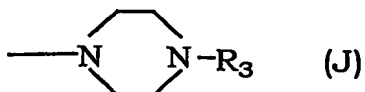
R_2 が置換基を有する場合、該置換基は R_2 のいかなる位置に置換していてもよい。 R_2 がフェニルである場合は無置換のものか、3位または4位がフッ素、4位が炭素数1~4のアルコキシ、3位がアルコキシカルボニル、メチルアミノまたはジメチルアミノで置換されたものが好ましい。 R_2 がピリジン環の場合は無置換のものが最も好ましい。

Lが



である場合、Wは酸素または硫黄を示すが、特に酸素が好ましい。

Aは、炭素数1~5の直鎖または分岐鎖状アルキル、2-ジメチルアミノエチルアミノ、2-チアゾリルアミノ、4-メチルホモピペラジニル、4-ピペリジノピペリジノ、ジメチルアミノアニリノ、ピリジルアミノ、ピペリジノ、4-エトキシカルボニルピペリジノ、4-カルボキシピペリジノおよび式(J)



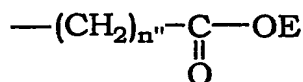
で表される基からなる群から選択される。

Aが(J)の場合、式(J)における R_3 としては水素、炭素数1～8の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル(例3, 3, 3-トリフルオロプロピル)、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-ピリジルおよび2-ピリミジニルが例表される。

Aとしては炭素数1～5のアルキル、特に直鎖状アルキルもしくは式(J)の基が好ましく、とりわけ式(J)の基であって R_3 がメチルまたはイソプロピルである基が好ましい。

10 n'' は好適には1または2を示し、とりわけ1であることが好ましい。

Lが

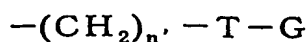


の場合、Eは水素、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキルまたはアルケニル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル(例3, 3, 3-トリフルオロプロピル)、2-メトキシエチル、2-メチルチオエチル、2-ジメチルアミノエチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、シクロヘキシルメチル、1-メチル-4-ピペリジル、インダニル、1, 3-ベンゾジオキソリルおよび1H-インドリルからなる群より選択される。但し R_1 がイソインドリン環の7位のメトキシ(7-メトキシ)であって、 R_2 がフェニルである場合、Eはアルキルではない。

Eがフェニルまたはピリジルである場合、ハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロピルまたはアリルで置換されていてもよい。アルキルとしては、とりわけプロピル、イソブチルが好ましく、アルキル以外では、メチルおよび/またはメトキシで置換されたフェニルが好ましい。

n'' は0～3を示すが、とりわけ1または0であることが好ましい。

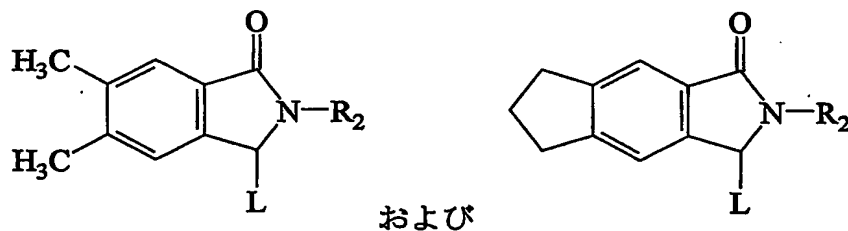
Lが



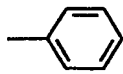
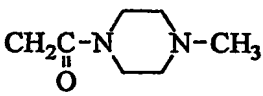
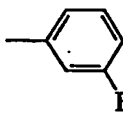
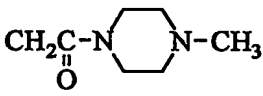

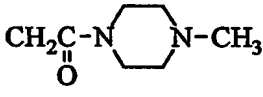
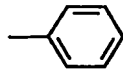
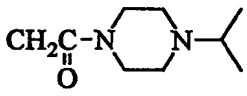
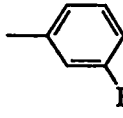
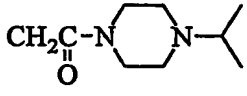

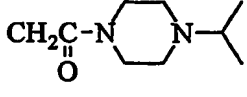
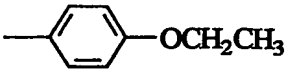
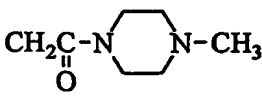
の場合、 n' は 1～3 を示し、特に 2 が好ましい。

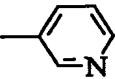
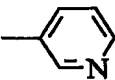
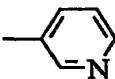
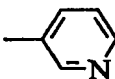
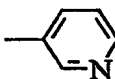
T は酸素、硫黄または NH であり、特に酸素または硫黄が好ましい。G は水素、炭素数 1～5 の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数 1～3 の 1 以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチルおよびアルキルカルボニルからなる群から選択される。とりわけエチルまたはプロピルが好ましい。

上記のうちでも、特に好ましい化合物は、下記のとおりである：



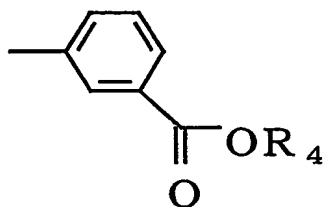
上記式中、 R_2 および L は以下の組合せから選択される。

R_2	L
	
	
	
	
	
	
	

R ₂	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$

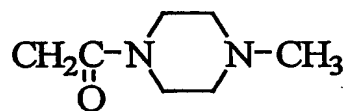
上記においてR₂とLの組合せが

R₂ :



- 5 (R₄は炭素数1～5のアルキルおよび置換基を有していてもよいフェニルおよびベンジルからなる群から選択される)

L :

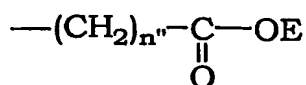


- 10 であるものも、好適に用いられる。R₄のフェニルまたはベンジルが置換基を有する場合の置換基としては、ハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロピル、アリルが例示される。R₄としては、特にアルキル基またはフェニル基が好ましい。

合成方法

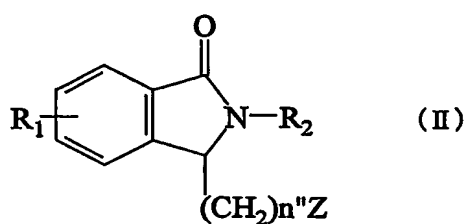
以下、本発明の化合物の合成方法について説明する。下記の方法は例示であり、本発明の化合物は公知のいずれの方法を用いて得てもよい。

① 本発明化合物 (I) において L が



5 (式中、 n'' および E は上記と同意)

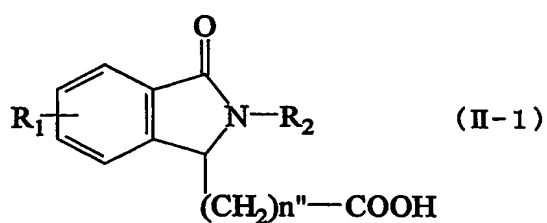
である場合、たとえば式 (II)



(式中、 R_1 、 R_2 および n'' は前記と同意義、Zは $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ またはCNを示す) で表される化合物を加水分解し、必要により得られたカルボン酸をエステル化することにより製造することができる。

具体的には、

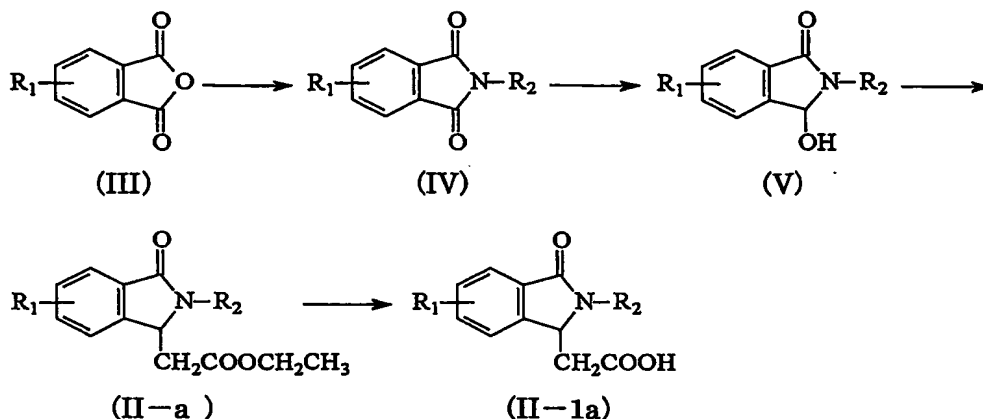
(1) Zがカルボキシル基である化合物 (II)、例えば式 II-1



(式中、 R_1 、 R_2 および n'' は前記と同意義) で表される化合物は以下の方法により製造し得る。

i) $n''=1$ の場合

(反応式中、 R_1 および R_2 は前記と同意義)



上記スキームにおいて出発物質となる上記(III)で示される化合物は、以下のごとく得ることができる。

3,5-ジメチル無水フタル酸 (III-1) は、4,6-ジメチル-2-ピロンおよびクロロ無水マレイン酸の混合物を加熱することにより得られる。

4,5-ジメチル無水フタル酸 (III-2) は、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンと無水マレイン酸との反応で得られた酸無水物を酢酸溶媒中、臭素と加熱することにより得られる。

3,4-ジメチル無水フタル酸は3-メチル-1,3-ペンタジエンと無水マレイン酸から (III-2) を得ると同様の方法で得られる。

3,6-ジメチル無水フタル酸はJ. Amer. Chem. Soc., 66, 733 (1944) に従って製造することができる。

4,5-ジエチル無水フタル酸 (III-3) はJ. Heterocyclic Chem., 22, 575 (1985) に従って得られたジシアノ体を硫酸によりジカルボン酸へと変換し、無水酢酸で脱水閉環することにより得ることができる。

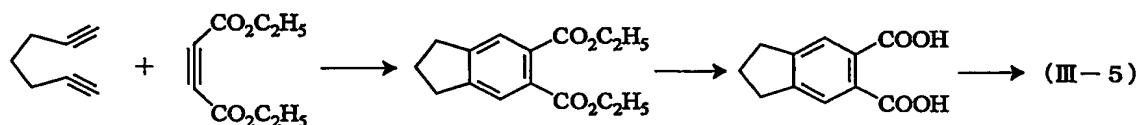
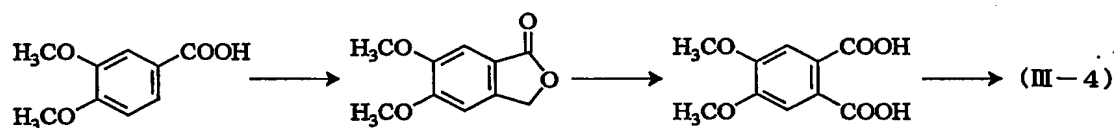
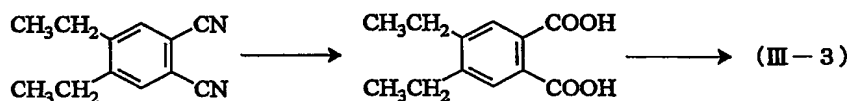
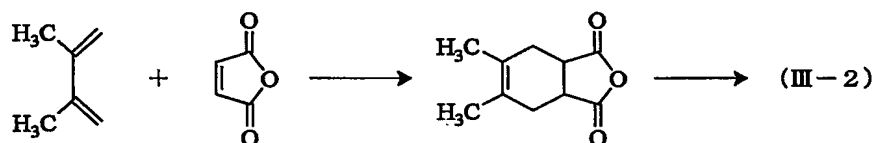
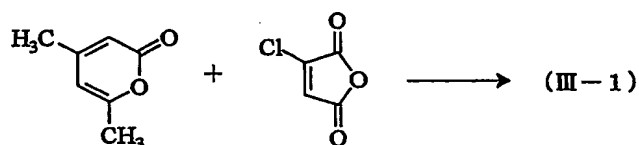
4,5-ジメトキシ無水フタル酸 (III-4) は、3,4-ジメトキシ安息香酸を塩化水素ガスを飽和させたホルマリン溶液中で加熱してラクトンとした後、水酸化ナトリウムと過マンガン酸カリウムでジカルボン酸へと変換し、無水酢酸で脱水閉環することにより得ることができる。

5,6-インダンジカルボン酸無水物 (III-5) は、1,6-ヘプタジインとアセチレンジカルボン酸 ジエチルエステルとの反応で得られたジエステル体を塩

酸によりジカルボン酸へと変換し、無水酢酸で脱水閉環することにより得ることができる。

5 5,6,7,8-テトラヒドロ-2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物および1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5,6-ジカルボン酸無水物はそれぞれ、1,7-オクタジインおよびプロパギルエーテルを用いて(III-5)を得るのと同様の方法で得られる。

1,3-ベンゾジオキソール-5,6-ジカルボン酸無水物は、1,2-ジブromo-4,5-(メチレンジオキシ)ベンゼンから(III-3)を得るのと同様の方法で得られる。



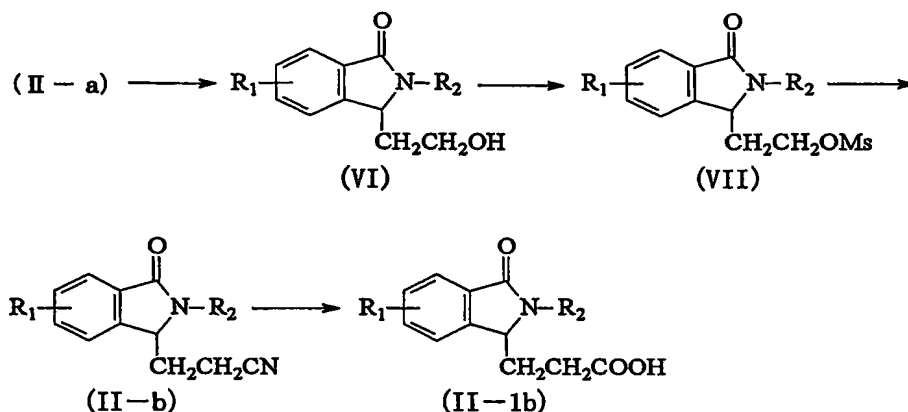
10 上記のごとく適当な出発物質(III)を得、これを酢酸またはジメチルホルムアミド溶媒中で、式： R_2-NH_2 (式中、 R_2 は前記と同意義)で表わされるアミンと加熱下で反応させて化合物(IV)を得る。

15 次いで特開昭58-189163に記載されている方法に準じて、化合物(I V)をメタノール、テトラヒドロフラン混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムで還元して化合物(V)へと導き、トルエン溶媒中、 $Ph_3P=CHCOOCH_2$

CH₃と加熱して化合物(II-a)とした後、これを加水分解することにより(II-1a)を製造することができる。

ii) n" = 2 の場合

式(II-a)の化合物(n"=1)を出発物質として、下記の反応によってn"が2である化合物(II-1b)を製造することができる。



(反応式中、R₁およびR₂は前記と同意義、Msはメタンスルホニル基を示す)

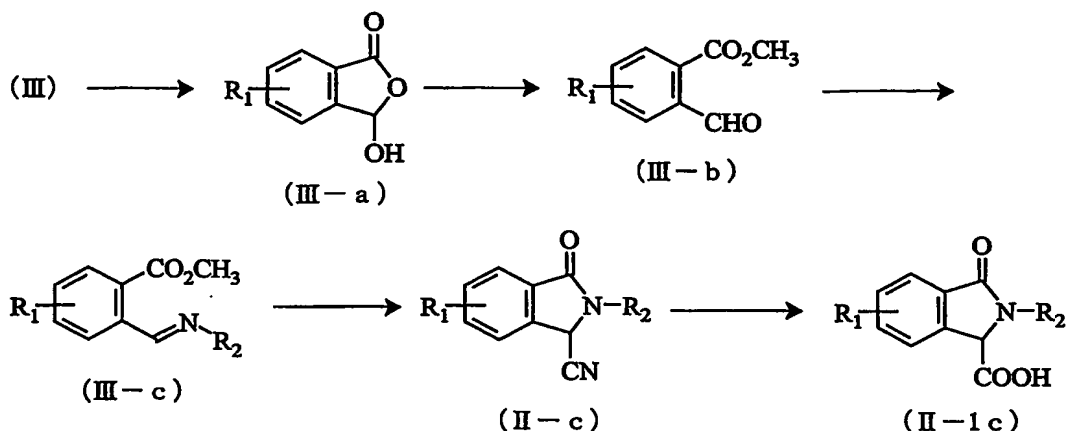
すなわち、特開昭58-189163に記載されている方法に準じて(II-a)をテトラヒドロフラン中、水素化ホウ素リチウムで還元して化合物(VI)へと導き、メタンスルホニルクロライドと反応させてメシル体(VII)とする。

次いで含水エタノール中、シアン化カリウムと加熱して化合物(II-b)とした後、酸で加水分解することによりn"が2である化合物(II-1b)を製造することができる。

ここでR₂がピリジルである化合物(II-a)の還元は、メタノール溶媒中、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを用いて加熱することにより達成できる。

iii) n" = 0 の場合

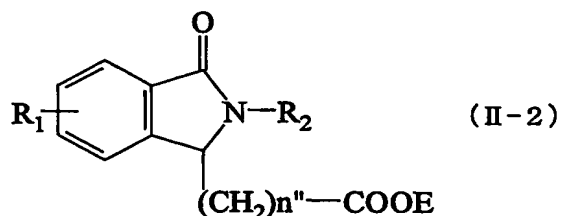
前記式(III)の化合物を出発物質として、下記の反応によってn"が0である化合物(II-1c)、即ち化合物(II-1)を製造することができる。



(反応式中、R₁およびR₂は前記と同意義)

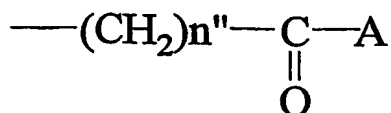
Tetrahedron, **24**, 2443 (1968)に記載されている方法に準じて、化合物 (III) を水素化トリ-tert-ブトキシアルミニウムリチウムで還元して化合物 (III-a) へと導き、Aust. J. Chem., **34**, 151 (1981) に準じて、化合物 (III-b) に変換する。次いで、式: R₂-NH₂ (式中、R₂は前記と同意義) で表わされるアミンと反応させて化合物 (III-c) を得る。これをJ. Org. Chem., **54**, 2417 (1989) に記載されている方法に準じて、シアノトリメチルシランと反応させると、閉環反応が進んで化合物 (II-c) が得られる。最後に酸を用いて加水分解することにより n"が0である化合物 (II-1c) を製造することができる。

(2) Lの末端がエステルである化合物 (I)、すなわち式(II-2)

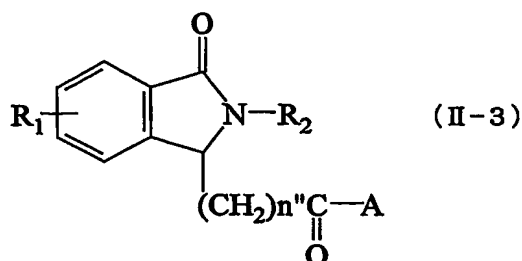


(式中、R₁、R₂およびEは前記と同意義、但しEは水素以外の基である) の化合物はカルボン酸 (II-1) を対応するアルコール、フェノールまたはヒドロキシル体とWSC [1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ハイドロクロリド] およびDMAP (4-ジメチルアミノピリジン) 存在下に反応させることにより製造できる。

② Lが



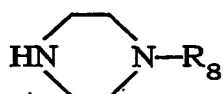
である化合物 (I)、すなわち式



(式中、 R_1 、 R_2 、 A および n'' は前記と同意義)

- 5 である化合物 (II-3) のうち、 A がアルキル基以外である場合は、カルボン酸 (II-1) を対応するアミン化合物とWSC [1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ハイドロクロリド] およびHOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール ハイドレート) 存在下にジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン溶媒中で反応させることにより製造できる。

- 10 上記のうち、アミン化合物が



(式中、 R_8 は炭素数3～8の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、シクロペンチル、シクロヘプチルおよびシクロヘキシルメチルからなる群から選択される基)

- 15 である場合はJ. Med. Chem., 42, 2870(1999) に記載されている方法に準じて製造することができる。

また、式 (I) の化合物において、L末端がアルキルケトンである場合、即ち、 A が炭素数1～5のアルキル基である化合物 (II-3) の場合は、前記化合物 (V) を式：

- 20 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}-\text{R}_7$ (VIII)

(式中、 R_7 は炭素数1～5のアルキルを示す)

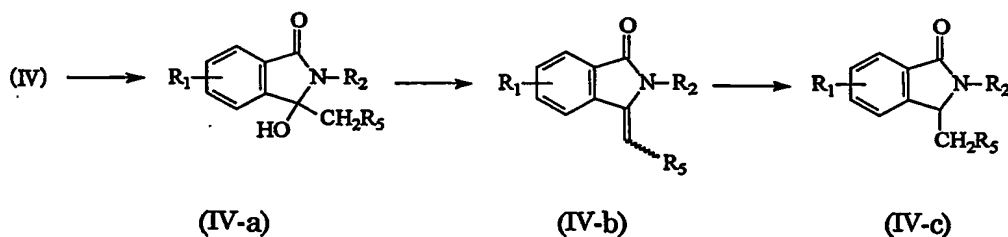
で表される化合物と反応させることにより製造できる。ここで式 (VIII) の化

化合物はSynthesis, 1055 (1987)に記載された公知の方法に準じて製造することができる。

③ 本発明化合物 (I) のうち、Lが

—(CH₂)_n—H

5 であるものは、前記化合物 (IV) を出発物質として次の反応により製造することができる。



(式中、R₁およびR₂は前記と同意義、R₅ はアルキル)

すなわち、化合物 (IV) に式：R₆—MgBr (式中、R₆ はアルキルを示す) で表されるグリニヤール試薬を作用させて化合物 (IV-a) とし、トリエチルシランおよびトリフルオロ酢酸存在下、ジクロロメタン溶媒中でさらに反応させて化合物 (IV-b) とした後、パラジウムカーボン触媒下、還元することにより化合物 (IV-c) を製造することができる。

④ 本発明化合物 (I) のうち、Lが式

—(CH₂)_{n'}—T—G

(式中、G、Tおよびn'は前記と同意義、但しGは水素およびアルキルカルボニル以外の基である)

で表される化合物は、化合物 (VII) を式

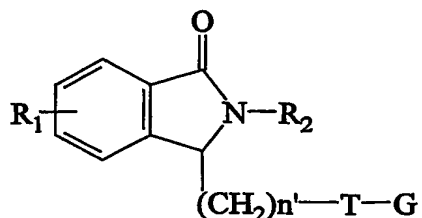
G—T—H

(式中、GおよびTは前記と同意義、但しGは水素およびアルキルカルボニル以外の基である)

で表されるアルコール、チオール、アミン化合物と反応させることにより製造することができる。

具体的には

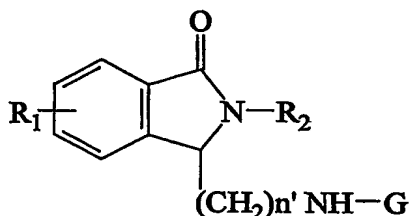
(1) Tが酸素または硫黄である化合物、すなわち式



(式中、 R_1 、 R_2 、 G 、 T および n' は前記と同意義、但し T は酸素または硫黄であり、 G は水素およびアルキルカルボニル以外の基である)

5 で表される化合物は、対応するアルコールまたはチオールと、金属ナトリウムとで調製したアルコラートまたはチオラートを前記化合物 (VII) と加熱下で反応させることにより製造し得る。

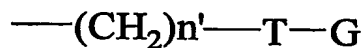
(2) TがNHである化合物 (I)、すなわち式



10 (式中、 R_1 、 R_2 、および n' は前記と同意義、 G は低級アルキルを示す)

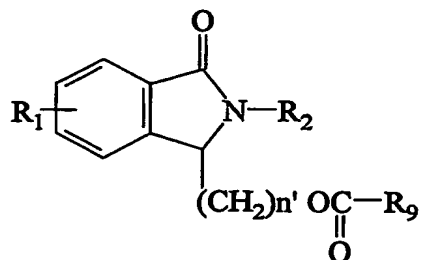
の化合物は、対応するアミンを前記化合物 (VII) と反応させることにより製造できる。

⑤ 本発明化合物 (I) のうち、 L が式



15 (式中、 T は酸素、 G はアルキルカルボニルを示す)

である化合物、すなわち式



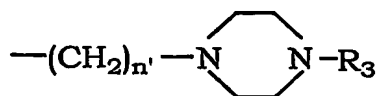
(式中、 R_1 、 R_2 および n' は前記と同意義、 R_9 は低級アルキル)

で表される化合物は、前記化合物 (VI) を式



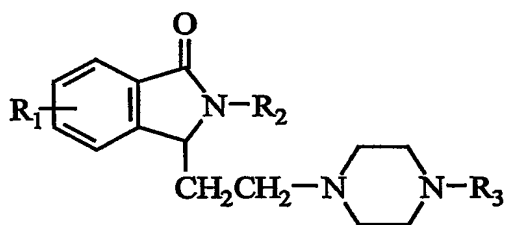
(式中、 R_9 は前記と同意義) で表される酸クロリドと反応させることにより製造できる。

5 ⑥ 本発明の式 (I) の化合物中、Lが式



[式中、 n' および R_3 は前記と同意義]

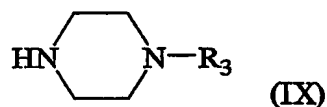
である化合物、例えば



10

[式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記と同意義]

で表される化合物は、式 (IX) の化合物

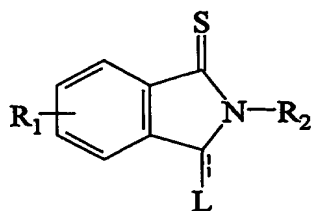


[式中、 R_3 は前記と同意義]

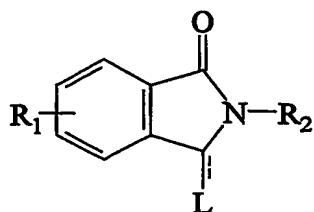
15

をトリエチルアミン存在下、前記化合物 (VII) と反応させることにより製造できる。

⑦ 本発明の化合物 (I) のうち X が硫黄である化合物、すなわち式

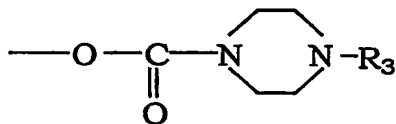


(式中、 R_1 、 R_2 および L は前記と同意義) で表される化合物は、式



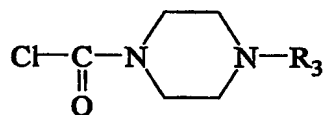
(式中、 R_1 、 R_2 および L は前記と同意義) で表される化合物を 2,4-ビス (4-メトキシフェニル) -1,3-ジチア-2,4-ジフオスフェタン-2,4-ジスルフィド (ローソン試薬) とトルエン溶媒中、加熱下で反応させることにより製造することができる。

⑧ 式 (I) 中、 L が



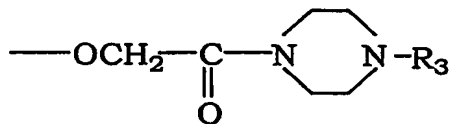
(式中、 R_3 は前記と同意義)

で表される化合物は、特開昭 47-12322 に記載されている方法に準じて、前記化合物 (V) を式

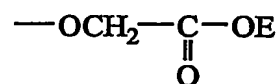


(式中、 R_3 は前記と同意義) で表される化合物と反応させることにより製造することができる。

⑨ 式 (I) で示される化合物中、 L が



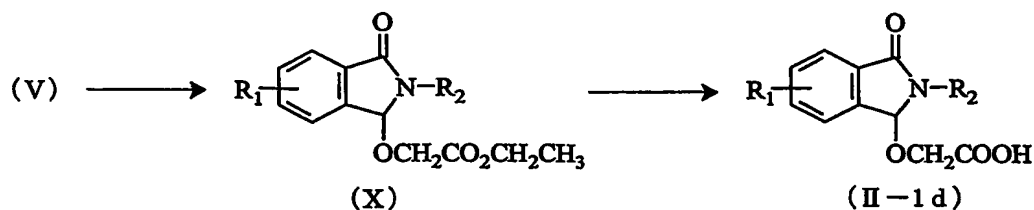
または



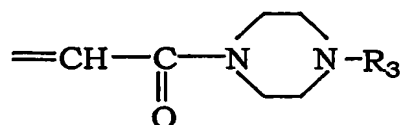
(式中、 R_3 および E は前記と同意義)

で表される化合物は、前記化合物 (V) に水素化ナトリウムを作用させた後、ブ

ロモ酢酸エチルと反応させて得られる化合物 (X) をアルカリで加水分解してカルボン酸 (II-1d) とし、最後にエステル化またはアミド化することにより製造できる。

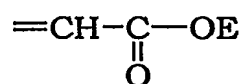


5 ⑩ 本発明の化合物 (I) において L が



(式中、R₃は前記と同意義)、

または



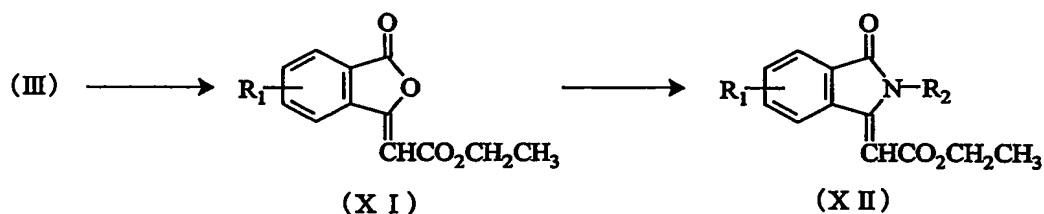
10 (式中、Eは前記と同意義)

で表される化合物は、前記化合物 (III) を Aust. J. Chem., 35, 2077 (1982) に記載されている方法に準じて化合物 (XI) へと変換し、

式: R₂-NH₂

(式中、R₂は前記と同意義)

15 で表わされるアミンと加熱下で反応させることにより化合物 (XII) を得る。続いてこれを、アルカリで加水分解した後、エステル化またはアミド化することにより製造できる。



本発明の式 (I) で表される化合物において、Lの末端がカルボキシル基であ

る化合物、例えば(II-1)は、ナトリウム、カリウム、カルシウムなどと金属塩を形成していてもよい。

本発明の式(I)で表される化合物が塩基性である場合、酸付加塩、とりわけ医薬上許容される酸付加塩を形成していてもよい。酸付加塩としては例えば無機酸(例、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸)、あるいは有機酸(例、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)との塩が挙げられる。

本発明の化合物は光学異性体を含む。各異性体およびラセミ体のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。本発明化合物は、通常、ラセミ体として得られるが、必要に応じて自体公知の常套の方法によって光学活性体に分割してもよい。

本発明の化合物は、哺乳動物に対する鎮静作用を有することにより麻酔薬として有用である。

麻酔の3要素として、意識をなくす鎮静作用、刺激の受容および伝達を抑制する鎮痛作用および不必要な体動や有害な反射反応を抑制する筋弛緩作用がある。臨床において、麻酔に際してはそれぞれの作用を示す物質を必要に応じ組み合わせて用いている。本発明のイソインドリン誘導体はヒトを含む哺乳動物に作用し、強い鎮静作用を誘導することから、哺乳動物のための麻酔・鎮静用薬として有用に用いることができる。

本発明の化合物は、市販されている静脈麻酔薬、例えばプロポフォール、チオペンタールナトリウムなどと比較して薬剤安全域が広く、また、速やかな導入および速やかな覚醒プロファイルを有する。

本発明の化合物は、医薬上許容し得る塩にする、または溶解補助剤を用いることにより容易に水溶性または水混和性とすることができる。このため、本発明の化合物は理想的な静脈麻酔薬の製造に有用である。医薬上許容し得る塩としては、上記のいずれも好適に用いることができる。

本発明の麻酔・鎮静薬組成物は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、点眼剤、眼軟膏、坐剤など種々の剤型で、人を含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的例えば静脈内、硬膜外、脊髄内、皮下、筋肉内等に投与して用いることができる。

特に好ましくは、医薬上許容されるビヒクルに直接溶解して、または溶解補助剤を用いて溶解させて得られる、静脈麻酔薬である。

本発明の麻酔・鎮静薬組成物に好適に用いられる医薬上許容されるビヒクルとしては、精製水、生理食塩水、注射用水、リンゲル液が挙げられる。特に生理食塩水が好ましい。

本発明の式 (I) の化合物のほとんどは、医薬上許容される塩の形とすることによって、容易に水溶性となる。また、一部水に溶けにくい化合物を用いる場合には、溶解補助剤を用いることによって水溶液とすることができる。

溶解補助剤としては、シクロデキストリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

本発明の麻酔・鎮静薬組成物は、使用前に水もしくは生理食塩水等の適当なビヒクルと混合して用いられる粉末状組成物として提供されてもよい。

本発明の麻酔・鎮静薬組成物には、上記のほか、通常の麻酔・鎮静薬組成物に添加される他の成分を含有させてもよい。他の成分としては、以下に限定されることはないが、等張化剤、例えば塩化ナトリウムおよびブドウ糖；緩衝剤、例えばクエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム；防腐剤、例えばベンジルアルコールおよびフェノール；抗酸化剤、例えばピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムおよびアスコルビン酸；保存剤、例えば塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、クロロブタノールおよびベンジルアルコール；およびキレート剤、例えばEDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸、チオグリセリンが例表される。

本発明の麻酔・鎮静薬組成物には、本発明の目的に反しない限り、その他の薬効成分を添加してもよい。

本発明の麻酔・鎮静薬組成物は、特に静脈投与による全身麻酔に用いられる。例えば、外科的手術の際の麻酔の導入、麻酔の維持、および術後の鎮静管理のために、あるいは集中治療における人工呼吸中の鎮静管理において好適に用いられる。これら麻酔の各段階において、必要に応じてその他の鎮痛薬および／または筋弛緩薬と適宜組み合わせ使用することができる。

本発明の式 (I) の化合物もしくはその塩の有効量は特に限定されず、投与対象の年齢、性別、体重、健康状態等、および目的とする麻酔深度や麻酔持続時間などによって適宜選択すればよい。

5 静脈麻酔薬として使用する場合の典型例としては、全身麻酔の導入時に本発明のイソインドリン誘導体を約0.1~10mg/kg、好ましくは1.0~5.0mg/kgを投与する。麻酔維持には0.5~25mg/kg/時、好ましくは1.0~15mg/kg/時で連続的に静脈投与する。集中治療時の鎮静の維持または術後鎮静管理においては0.05~10mg/kg/時、好ましくは0.1~5.0mg/kg/時を連続的に静脈投与する態様が挙げられるが、本発明の化合物の投与量はこの数値範囲に限定されるわけではない。

10 以下に試験例、参考例、実施例などを示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明がこれらの範囲に限定されるものではない。

参考例 1

4,5-ジエチル無水フタル酸

(a) 4,5-ジエチルフタル酸

15 1,2-ジシアノ-4,5-ジエチルベンゼン (2.3 g, 12 mmol) を75% 硫酸 (30 ml) 中、150℃で3.5時間加熱攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出結晶を濾取、水洗し、10% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、不溶物を濾別した。濾液を濃塩酸で酸性とし、析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより4,5-ジエチルフタル酸 1.5 g を得た。

(b) 4,5-ジエチル無水フタル酸

20 上記(a)の生成物 (1.5 g, 6.7 mmol) を無水酢酸 (10 ml) 中、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を10% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、不溶物を濾取、水洗、乾燥することにより標題化合物 0.31 g を得た。

参考例 2

3,5-ジメチル無水フタル酸

25 4,6-ジメチル-2-ピロン (1.0 g, 8.1 mmol) と2-クロロ無水マレイン酸 (1.5 g, 11 mmol) を160℃で3時間加熱攪拌後、析出結晶をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより標題化合物 0.91 g を得た。

参考例 3

4,5-ジメチル無水フタル酸

(a) 5,6-ジメチル-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン

5 無水マレイン酸 (5.4 g, 55 mmol) のベンゼン (50 ml) 溶液に、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエン (6.3 ml, 55 mmol) を滴下後、25℃で一夜撹拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧濃縮することにより5,6-ジメチル-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン 9.5 g を得た。

(b) 4,5-ジメチル無水フタル酸

10 上記 (a) の生成物 (9.5 g, 53 mmol) の酢酸 (28 ml) 溶液に、115℃で臭素 (6.1 ml, 0.12 mol) の酢酸 (28 ml) 溶液を45分かけて滴下後、1時間加熱還流した。反応液を一夜放置し、析出結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥することにより標題化合物 3.5 g を得た。

参考例 4

4,5-ジメトキシ無水フタル酸

15 (a) 4,5-ジメトキシフタリド

塩化水素ガスを飽和させたホルマリン (36 ml) に3,4-ジメトキシ安息香酸 (5.0 g, 27 mmol) を加えた後、塩化水素ガスをバブリングしながら、65℃で3時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水 (16 ml) を加え、希アンモニア水 (濃アンモニア水 : 水 = 2 : 3) で中和した。析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより4,5-ジメトキシフタリド 4.0 g を得た。

(b) 4,5-ジメトキシフタル酸

25 6% 過マンガン酸カリウム水溶液 (50 ml) に氷冷撹拌下、上記 (a) の生成物 (3.0 g, 15 mmol) の2 N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、徐々に25℃に戻しながら一夜撹拌した。反応液にエタノールを加え、沈殿した二酸化マンガンを濾別し、濾液を濃塩酸で酸性にして減圧濃縮した。残渣にメタノールを加え、10分間撹拌した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより4,5-ジメトキシフタル酸 4.1 g を得た。

(c) 4,5-ジメトキシ無水フタル酸

上記 (b) の生成物 (4.1 g, 18 mmol) を無水酢酸 (14 ml) 中、10分間加熱還流

した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗、乾燥し、減圧濃縮することにより標題化合物 1.8 g を得た。

参考例 5

5 5,6-インダンジカルボン酸無水物

(a) 5,6-インダンジカルボン酸 ジエチルエステル

1,6-ヘプタジイン (0.72 ml, 6.3 mmol) のキシレン (5 ml) 溶液にアセチレンジカルボン酸 ジエチルエステル (1.0 ml, 6.3 mmol) およびジカルボニルシクロペンタジエニルコバルト (0.1 ml, 0.62 mmol) を滴下後、80℃で5日間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム 続いてヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製することにより5,6-インダンジカルボン酸 ジエチルエステル 0.36 gを得た。

(b) 5,6-インダンジカルボン酸

上記(a)の生成物 (0.36 g, 1.4 mmol) の酢酸 (0.8 ml) 溶液に濃塩酸 (0.4 ml) を加え、80℃で一夜攪拌した。反応液に氷水を加え、析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより5,6-インダンジカルボン酸 0.28 g を得た。

(c) 5,6-インダンジカルボン酸無水物

上記(b)の生成物 (0.28 g, 1.4 mmol) を無水酢酸 (6.7 ml) 中、一夜加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより標題化合物 0.25 gを得た。

参考例 6

5,6,7,8-テトラヒドロ-2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物

出発物質として1,7-オクタジインを用い、参考例5と同様にして標題化合物を得た。

参考例 7

1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5,6-ジカルボン酸無水物

プロパギルエーテルを出発物質として、参考例5と同様にして標題化合物を得た。

参考例 8

1,3-ベンゾジオキサール-5,6-ジカルボン酸無水物

1,2-ジブromo-4,5-(メチレンジオキシ)ベンゼンを用い、4,5-ジエチル無水フタル酸の合成と同様にして標題化合物を得た。

5 実施例 1

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸]

10 (1-a) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-1,3-ジオン

4,5-ジメチル無水フタル酸 (1.7 g, 9.6 mmol) と4-フルオロアニリン (1.1 g, 9.6 mmol) をジメチルホルムアミド中、150°Cで1時間加熱攪拌し、放冷後、水を加え、析出結晶を濾取、水洗し、乾燥した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-1,3-ジオン 2.0 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.44 (6H, s, CH₃), 7.15-7.22 (2H, m, PhH), 7.38-7.45 (2H, m, PhH), 7.71 (2H, s, C_{4,7}-H)

(1-b) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

20 上記(1-a)の生成物 (1.0 g, 3.7 mmol) をメタノール (9 ml)、テトラヒドロフラン (9 ml) に懸濁させ、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g, 3.9 mmol) を徐々に加えた後、この温度で30分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン 0.95 gを得た。

25 (1-c) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 エチルエステル]

上記(1-b)の生成物 (0.90 g, 3.3 mmol) と (カルボエトキシメチレン)トリフ

エニルホスホラン (1.4 g, 3.9 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (15 ml) 中で3.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製することにより 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名：2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 エチルエステル] 0.37 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, CH_2CH_3), 2.36 (3H, s, CH_3), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.50 (1H, dd, CH_2), 2.85 (1H, dd, CH_2), 4.02-4.15 (2H, m, CH_2CH_3), 5.46 (1H, dd, CH), 7.10-7.18 (2H, m, PhH), 7.27 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.48-7.54 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$)

(1-d) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名：2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸]

上記(1-c)の生成物 (0.20 g, 0.59 mmol) をメタノール (1.5 ml)、15% K_2CO_3 水溶液 (0.46 ml) 中、75°Cで4時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えジエチルエーテルで抽出、水層を濃塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより標題化合物 0.12 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.32 (3H, s, CH_3), 2.34 (3H, s, CH_3), 2.52 (1H, dd, CH_2), 2.80 (1H, dd, CH_2), 5.55 (1H, dd, CH), 7.26-7.30 (2H, m, PhH), 7.44 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.54 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.57-7.61 (2H, m, PhH)

実施例 2

5,6-ジメチル-2-置換イソインドリン-1,3-ジオンを出発物質として用い、実施例1と同様にして5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-置換イソインドリン-1-オンを得た。

実施例 3

5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチルイソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルイソインド

リン-1-オン [IUPAC名: 2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸] (0.50 g, 1.6 mmol)、1-メチルピペラジン (0.16 g, 1.6 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ハイドロクロリド (0.31 g, 1.6 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール ハイドレート (0.25 g, 1.6 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) 中、25°Cで16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製することにより標題化合物 0.56 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.16-2.26 (2H, m, piperazine), 2.27 (3H, s, NCH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.34-2.42 (2H, m, piperazine), 2.41 (1H, dd, CH₂), 2.91 (1H, dd, CH₂), 3.20-3.31 (2H, m, piperazine), 3.64-3.72 (2H, m, piperazine), 5.77 (1H, dd, CH), 6.88-6.93 (1H, m, PhH), 7.38 (1H, s, C₄-H), 7.35-7.42 (2H, m, PhH), 7.58-7.62 (1H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C₇-H)

実施例 4

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 3-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]プロピオン酸] (4-a) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン

水素化ホウ素リチウム (80 mg, 3.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に氷冷攪拌下、5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 エチルエステル] (0.63 g, 1.9 mmol) を加え、25°Cで39時間攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン 0.51 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.01-2.25 (2H, m, CH₂CH₂O), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.40

(3H, s, CH₃), 3.50 (2H, dd, CH₂CH₂O), 5.28 (1H, dd, CH), 7.12-7.16 (2H, m, PhH), 7.32 (1H, s, C₄-H), 7.52-7.55 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C₇-H)

(4-b) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-メシルオキシエチルイソインドリン-1-オン

- 5 上記(4-a)の生成物 (0.20 g, 0.67 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 ml, 1.0 mmol) のジクロロメタン溶液へメシルクロリド (0.06 ml, 0.78 mmol) を加え、25°Cで30分間攪拌した。反応液を水洗、乾燥し、溶媒を減圧下留去して5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-メシルオキシエチルイソインドリン-1-オン 0.23 gを得た。

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26-2.45 (2H, m, CH₂CH₂O), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 2.79 (3H, s, CH₃SO₂), 3.90-4.04 (2H, m, CH₂CH₂O), 5.29 (1H, dd, CH), 7.14-7.18 (2H, m, PhH), 7.31 (1H, s, C₄-H), 7.51-7.54 (2H, m, PhH), 7.70 (1H, s, C₇-H)

- 15 (4-c) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-シアノエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 3-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]プロパンニトリル]

- 20 上記(4-b)の生成物 (0.23 g, 0.63 mmol) の80% エタノール溶液にシアン化カリウム (0.12 g, 1.9 mmol) を加え、4時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去して5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-シアノエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 3-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]プロパンニトリル] 0.19 gを得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.77-1.99 (2H, m, CH₂CH₂CN), 2.28-2.41 (2H, m, CH₂CH₂CN), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 5.29 (1H, dd, CH), 7.15-7.20 (2H, m, PhH), 7.26 (1H, s, C₇-H), 7.50-7.53 (2H, m, PhH), 7.70 (1H, s, C₄-H)

(4-d) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 3-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジ

メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]プロピオン酸]

上記(4-c)の生成物 (0.18 g, 0.58 mmol) を濃塩酸 (10 ml) 中で一夜加熱還流した。反応液に水を加え析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより標題化合物 0.15 gを得た。

実施例 5

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルエチルイソインドリン-1-オン

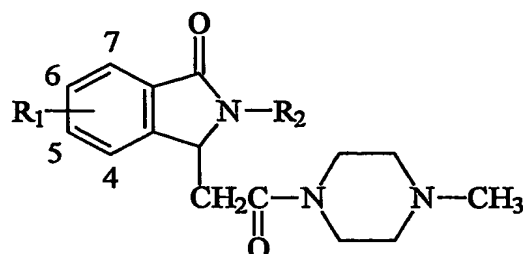
5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 3-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]プロピオン酸] を用い、実施例3と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.98 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.10-2.21 (2H, m, piperazine), 2.24 (3H, s, NCH_3), 2.24-2.27 (2H, m, piperazine), 2.27-2.37 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.39 (3H, s, CH_3), 3.04-3.07 (2H, m, piperazine), 3.41-3.56 (2H, m, piperazine), 5.32 (1H, dd, CH), 7.12-7.16 (2H, m, PhH), 7.26 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.55-7.58 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

実施例 6

実施例3および実施例5と同様にして、第1表および第2表に示す化合物を得た。

第 1 表



No.	R ₁	R ₂	融点 [°C]
1	5-CH ₃		白色結晶
2	4,5-di-CH ₃		153~162(1塩酸塩)
3	4,6-di-CH ₃		161~168(1塩酸塩)
4	4,7-di-CH ₃		160.5~170
5	5,7-di-CH ₃		155~163(1塩酸塩)
6	6,7-di-CH ₃		154~162(1塩酸塩)
7	5,6-di-CH ₃ CH ₂		白色結晶
8	5,6-di-CH ₃ O		白色結晶

第1表に示した各化合物のNMR値を示す：

No. 1 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.17-2.25 (2H, m, piperazine), 2.27 (3H, s, NCH₃), 2.34-2.40 (2H, m, piperazine), 2.44 (1H, dd, CH₂), 2.47 (3H, s, CH₃), 2.83 (1H, dd, CH₂), 3.18-3.33 (2H, m, piperazine), 3.58-3.76 (2H, m, piperazine), 5.78 (1H, dd, CH), 7.10-7.18 (2H, m, PhH), 7.33 (1H, br d,

C₆-H), 7.41 (1H, br s, C₄-H), 7.56-7.63 (2H, m, PhH), 7.79 (1H, d, C₇-H)

No. 2 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.92-2.23 (4H, m, piperazine), 2.22 (3H, s, NCH₃), 2.33 (3H, s, CH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.64 (1H, dd, CH₂), 2.82 (1H, dd, CH₂), 3.03-3.25 (2H, m, piperazine), 3.50-3.58 (2H, m, piperazine),
5 6.02 (1H, dd, CH), 6.87-6.91 (1H, m, PhH), 7.30-7.46 (3H, m, PhH and C₆-H), 7.60-7.66 (2H, m, PhH and C₇-H)

No. 3 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.01-2.33 (4H, m, piperazine), 2.23 (3H, s, NCH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.43 (3H, s, CH₃), 2.65 (1H, dd, CH₂), 2.82 (1H, dd, CH₂), 3.07-3.27 (2H, m, piperazine), 3.49-3.60 (2H, m, piperazine),
10 5.98 (1H, dd, CH), 6.87-6.92 (1H, m, PhH), 7.22 (1H, s, C₅-H), 7.34-7.45 (2H, m, PhH), 7.56 (1H, s, C₇-H), 7.62-7.66 (1H, m, PhH)

No. 4 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.98-2.05 (1H, m, piperazine), 2.16-2.35 (3H, m, piperazine), 2.22 (3H, s, NCH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.63 (1H, dd, CH₂), 2.71 (3H, s, CH₃), 2.83 (1H, dd, CH₂), 3.07-3.27 (2H, m, piperazine),
15 3.46-3.60 (2H, m, piperazine), 5.97 (1H, dd, CH), 6.87-6.92 (1H, m, PhH), 7.16 (1H, d, C₆-H), 7.26 (1H, d, C₆-H), 7.33-7.45 (2H, m, PhH), 7.63-7.66 (1H, m, PhH)

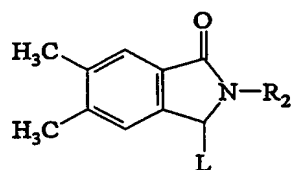
No. 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.25 (2H, m, piperazine), 2.27 (3H, s, NCH₃), 2.37-2.41 (2H, m, piperazine), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.44 (1H, dd, CH₂), 2.71 (3H, s, CH₃), 2.88 (1H, dd, CH₂), 3.21-3.31 (2H, m, piperazine), 3.64-3.76 (2H, m, piperazine), 5.75 (1H, dd, CH), 6.88-6.92 (1H, m, PhH), 7.07 (1H, s, C₆-H), 7.21 (1H, s, C₄-H), 7.34-7.41 (2H, m, PhH), 7.59-7.62 (1H, m, PhH)

No. 6 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.23 (2H, m, piperazine), 2.26 (3H, s, NCH₃), 2.36-2.38 (2H, m, piperazine), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.41 (1H, dd, CH₂), 2.72 (3H, s, CH₃), 2.87 (1H, dd, CH₂), 3.19-3.30 (2H, m, piperazine), 3.63-3.72 (2H, m, piperazine), 5.74 (1H, dd, CH), 6.89-6.94 (1H, m, PhH), 7.31-7.42 (4H, m, PhH and C_{4,5}-H), 7.57-7.61 (1H, m, PhH)

No. 7 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, CH_2CH_3), 1.29 (3H, t, CH_2CH_3),
2.20-2.22 (2H, m, piperazine), 2.26 (3H, s, NCH_3), 2.35-2.37 (2H, m,
piperazine), 2.43 (1H, dd, CH_2), 2.72-2.77 (4H, m, CH_2CH_3), 2.81 (1H, dd,
 CH_2), 3.19-3.31 (2H, m, piperazine), 3.60-3.74 (2H, m, piperazine), 5.77
5 (1H, dd, CH), 7.11-7.15 (2H, m, PhH), 7.38 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.58-7.61 (2H,
m, PhH), 7.73 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

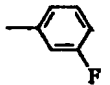
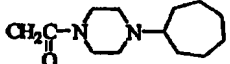
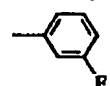
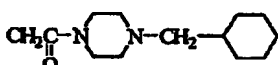
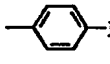
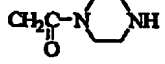
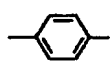
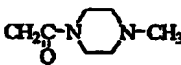
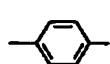

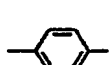
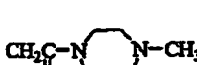



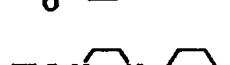






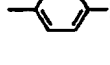
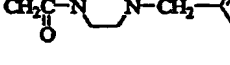
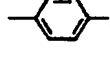
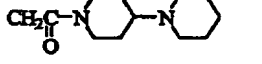
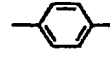

No. 8 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.22-2.41 (4H, m, piperazine), 2.26 (3H, s,
 NCH_3), 2.38 (1H, dd, CH_2), 2.85 (1H, dd, CH_2), 3.24-3.34 (2H, m,
piperazine), 3.65-3.73 (2H, m, piperazine), 3.95 (3H, s, OCH_3), 3.97 (3H,
10 s, OCH_3), 5.71 (1H, dd, CH), 7.12-7.16 (2H, m, PhH), 7.15 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$),
7.36 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.56-7.60 (2H, m, PhH)

第 2 表


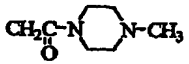
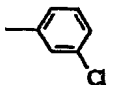
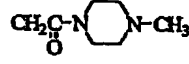
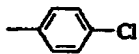
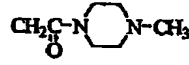
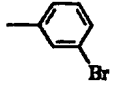
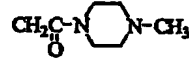
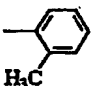
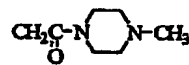
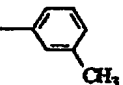
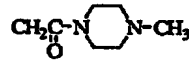
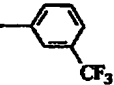
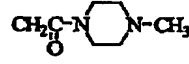
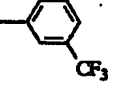

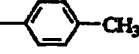
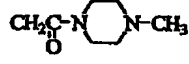
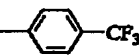
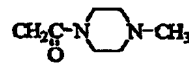
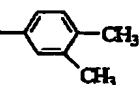
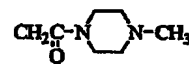
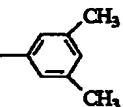
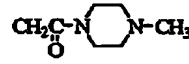
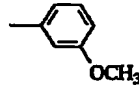
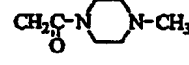


No.	R ₂	L	融点[°C]
1			124~132(1塩酸塩)
2			137~138(1塩酸塩)
3			79~84
4			白色結晶
5			170~170.5(1塩酸塩)
6			白色結晶
7			141~141.5(1塩酸塩)
8			白色結晶
9			100.5~128(1塩酸塩)
10			115.5~123.5(1塩酸塩)
11			112.5~119(1塩酸塩)
12			白色結晶
13			142.5~144(1塩酸塩)

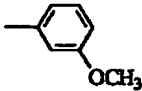
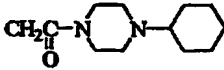
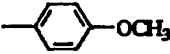
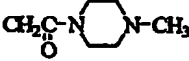
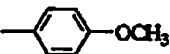

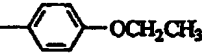
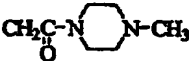
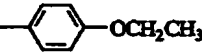
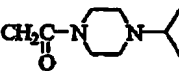
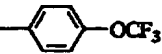
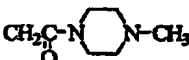
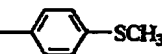
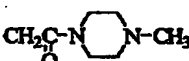
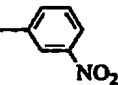
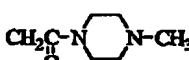
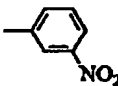
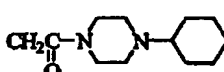
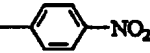
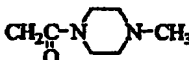
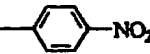
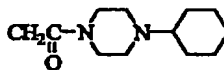
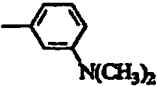
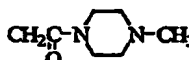
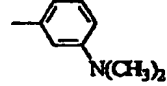
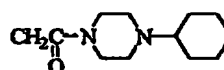
第2表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
14			121~139(1塩酸塩)
15			108.5~116.5(1塩酸塩)
16			174.5~180(1塩酸塩)
17			146~151(1塩酸塩)
18			185~193(1塩酸塩)
19			白色結晶
20			158~158.5
21			159.5~164.5(1塩酸塩)
22			189~192
23			207~207.5
24			156.5~160(1塩酸塩)
25			152~157.5(1塩酸塩)
26			白色結晶
27			247.5~250

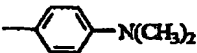
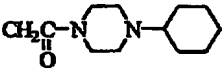
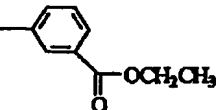
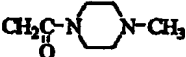
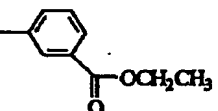
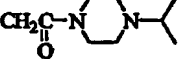
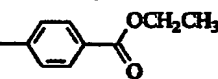

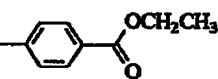
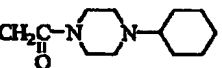



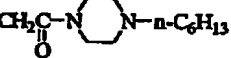

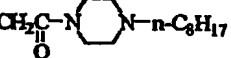




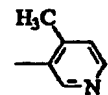

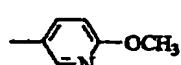
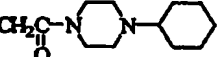

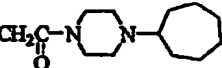
第2表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
28			145~146(1塩酸塩)
29			138~144.5(1塩酸塩)
30			201.5~208.5(1塩酸塩)
31			105~105.5(1塩酸塩)
32			174.5~183(1塩酸塩)
33			136~141.5(1塩酸塩)
34			164.5~166.5(1塩酸塩)
35			156~161
36			163.5~167(1塩酸塩)
37			259.5~261.5(1塩酸塩)
38			163.5~164(1塩酸塩)
39			169.5~170
40			140~146(1塩酸塩)


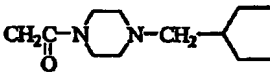

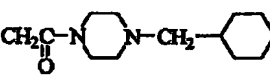

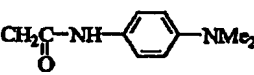

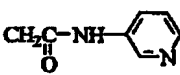

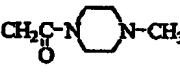

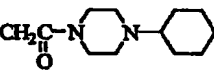

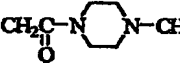

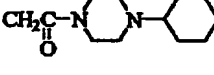



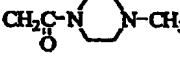

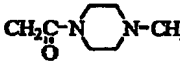
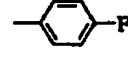

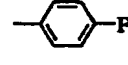
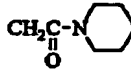
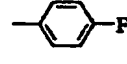
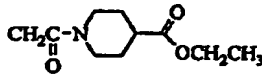
第2表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
41			146~151(1塩酸塩)
42			分解 226.5(1塩酸塩)
43			150~151(1塩酸塩)
44			141~146.5(1塩酸塩)
45 (-)体			90.5~98(1塩酸塩)
46			257~258.5
47			219~226(1塩酸塩)
48			172~175.5(1塩酸塩)
49			175~181(1塩酸塩)
50			194.5~195.5(1塩酸塩)
51			183.5~184(1塩酸塩)
52			158.5~162.5(1塩酸塩)
53			157~158(1塩酸塩)


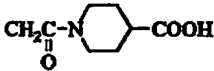
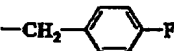
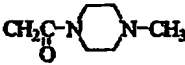
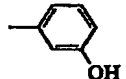
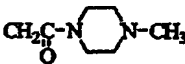
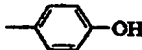
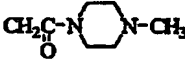
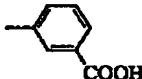
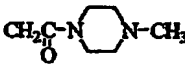
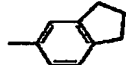
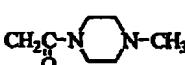
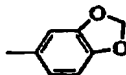
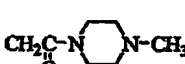
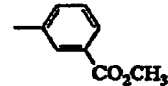
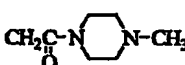
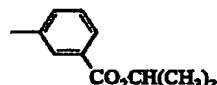
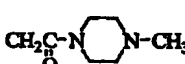
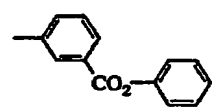
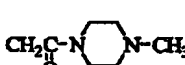
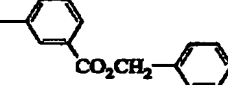
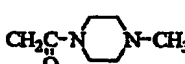
第2表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
54			197.5~203(1塩酸塩)
55			126~126.5(1塩酸塩)
56 (-)-体			74.5~82(1塩酸塩)
57			156.5~168(1塩酸塩)
58			145~146(1塩酸塩)
59			138~145
60			150~161(1塩酸塩)
61			148.5~149(1塩酸塩)
62			白色結晶
63			170.5~179(1塩酸塩)
64			白色結晶
65			198~210.5(1塩酸塩)
66			180.5~185(1塩酸塩)

第2表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
67			161~165.5(1塩酸塩)
68			180~184.5(1塩酸塩)
69			分解 85(1塩酸塩)
70			白色結晶
71			183.5~191.5(1塩酸塩)
72			178~180.5(1塩酸塩)
73			217.5~221.5
74			174.5~176(1塩酸塩)
75			白色結晶
76			白色結晶
77			197~201(1塩酸塩)
78			116~118
79			174~177
80			64~68

第2表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
81			118.5~122.5
82			134~137
83			213~218
84			210.5~212.5
85			182~190
86			172~175
87			157.5~160.5
88			138~141
89			81~84
90			81~84
91			64~67

実施例 7

5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン
 [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸]

(7-a) 5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

4,5-ジメチル無水フタル酸 (2.0 g, 11 mmol) と3-アミノピリジン (1.0 g, 11 mmol) を酢酸 (30 ml) 中で1.5時間加熱還流した。放冷後、水を加え、析出結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより 5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 2.3 gを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (6H, s, CH_3), 7.44 (1H, dd, PyH), 7.73 (2H, s, $\text{C}_{4,7}\text{-H}$), 7.83 (1H, ddd, PyH), 8.62 (1H, dd, PyH), 8.78 (1H, d, PyH)
(7-b) 5,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

- 10 上記 (7-a) の生成物 (0.50 g, 2.0 mmol) をメタノール (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁させ、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (75 mg, 2.0 mmol) を徐々に加えた後、この温度で30分攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより 5,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン 0.40 gを得た。

- 15 (7-c) 5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 エチルエステル]

- 20 上記 (7-b) で得た生成物 (0.40 g, 1.6 mmol) と (カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン (0.66 g, 1.9 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (10 ml) 中で4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン = 5 : 1) で精製することにより 5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 エチルエステル] 0.37 gを得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, CH_2CH_3), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.54 (1H, dd, CH_2), 2.91 (1H, dd, CH_2), 4.03-4.15 (2H, m, CH_2CH_3), 5.58 (1H, dd, CH), 7.30 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.48 (1H, dd, PyH), 8.79 (1H, d, PyH)

(7-d) 5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸]

上記 (7-c) で得た生成物 (0.20 g, 0.59 mmol) をメタノール (1.5 ml)、
5 15% K_2CO_3 水溶液 (0.46 ml) 中、75°Cで4時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えジエチルエーテルで抽出、水層を濃塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより標題化合物 0.12 gを得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34 (3H, s, CH_3), 2.36 (3H, s, CH_3), 2.61 (1H, dd, CH_2), 2.87 (1H, dd, CH_2), 5.69 (1H, dd, CH), 7.49 (1H, s, C_7 -H), 7.50
10 (1H, dd, PyH), 7.58 (1H, s, C_4 -H), 8.02 (1H, br dd, PyH), 8.44 (1H, br d, PyH), 8.84 (1H, d, PyH), 12.31 (1H, br s, COOH)

実施例 8

5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 プロピルエステル]
15

5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸] (74 mg, 0.25 mmol)、
20 n-プロピルアルコール (16 mg, 0.27 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (3 mg, 0.025 mmol) のジクロロメタン溶液に、5°Cで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ハイドロクロリド (53 mg, 0.27 mmol) を加えた後、1.5時間かけて25°Cまで戻した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水洗、乾燥した後、
25 減圧濃縮することにより標題化合物 34 mgを得た。

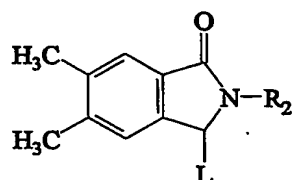
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $CH_2CH_2CH_3$), 1.58 (2H, sextet, $CH_2CH_2CH_3$), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.55 (1H, dd, CH_2), 2.93 (1H, dd, CH_2), 3.94-4.06 (2H, m, $CH_2CH_2CH_3$), 5.58 (1H, dd, CH), 7.30 (1H, s, C_7 -H), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s, C_4 -H), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.48 (1H,

dd, PyH), 8.79 (1H, d, PyH)

実施例 9

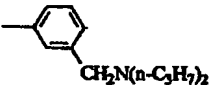





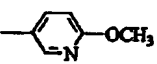
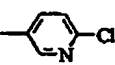
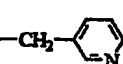






実施例8と同様にして、第3表に示す化合物を得た。

第 3 表


















No.	R ₂	L	融点[°C]
1		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	230~232(1塩酸塩)
2		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{pyrrolidine}-\text{CH}_3$	173.5~174
3		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{piperidine}-\text{N-CH}_3$	81~81.5(1塩酸塩)
4		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
5		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	170~171.5
6		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	209~210.5(1塩酸塩)
7		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
8		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	154.5~158
9		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶


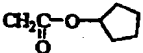

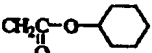

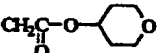

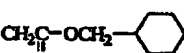

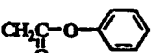

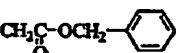

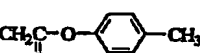

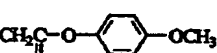



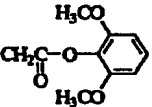

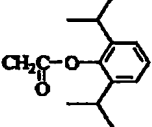

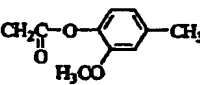

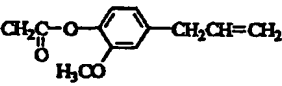

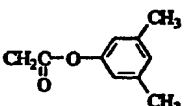
第3表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
10		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
11		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	93.5~101
12		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	白色結晶
13		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	162.5~169.5(1塩酸塩)
14		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	125.5~126.5
15		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	141.5~145
16		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	124~124.5
17		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	140~142
18		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
19		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
20 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	140.5~143
21 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	129.5~133.5
22		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	141~143
23		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	116.5~117.5
24 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	134.5~135.5


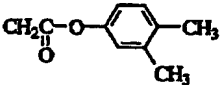

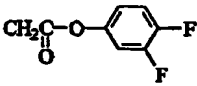

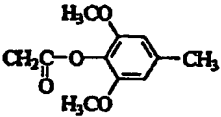

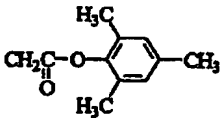

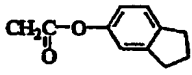

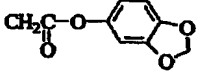

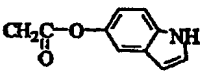

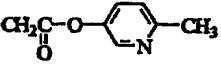

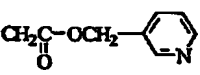

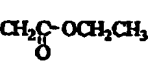
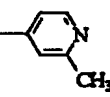
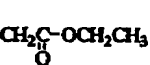

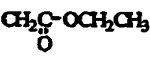
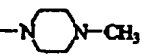
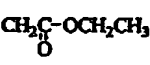
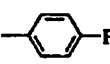
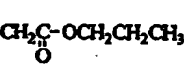
第3表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
25 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	128.5~130.5
26 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	124~124.5
27		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	130~131
28 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	138.5~140
29 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	111~115
30 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	129.5~130
31		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	113~114
32 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	126~127.5
33 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	148.5~149
34 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	108~110
35 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	134.5~135.5
36 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	114.5~116.5
37		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	118~121
38		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	114.5~116
39		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	85~87.5

第3表(続き)

No.	R ₂	L	融点[°C]
40 (-)体			187.5~191
41 (-)体			169~169.5
42 (-)体			159.5~160
43 (-)体			141~141.5
44 (-)体			165.5~166
45			119.5~122
46 (-)体			162.5~163.5
47 (-)体			143~144
48 (-)体			201.5~202
49 (-)体			160~160.5
50 (-)体			200.5~202
51 (-)体			141.5~148.5
52 (-)体			140.5~141.5
53 (-)体			128~141.5

第3表(続吉)

No.	R ₂	L	融点[°C]
54 (-)体			155~155.5
55 (-)体			142.5~145.5
56 (-)体			162.5~167.5
57 (-)体			172~172.5
58 (-)体			157.5~159
59 (-)体			139~143
60 (-)体			180~184
61 (-)体			142.5~143
62 (-)体			150~151.5
63			140~144.5
64			120.5~125
65			143~143.5
66			195.5~196.5(1塩酸塩)
67			123~124

実施例 10

5,6-ジメチル-3-ヘキシル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

(10-a) 5,6-ジメチル-3-ヘキシル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソ

インドリン-1-オン

金属マグネシウム (0.14 g, 5.6 mmol) と 1-ブロモヘキサン (0.78 ml, 5.6 mmol) をアルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン (24 ml) 中、65°Cで2時間加熱撹拌した後、5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (0.40 g, 1.6 mmol) を加え、25°Cで15分間撹拌した。反応液を飽和NH₄Cl水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を減圧濃縮して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン = 5 : 1) で精製することにより 5,6-ジメチル-3-ヘキシル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン 0.23 gを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.56-1.09 (8H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.73 (3H, t, CH₂CH₃), 1.85-2.07 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.27 (3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 5.20 (1H, br s, OH), 7.22 (1H, dd, PyH), 7.31 (1H, s, C₄-H), 7.34 (1H, s, C₇-H), 7.96 (1H, ddd, PyH), 8.29 (1H, dd, PyH), 8.78 (1H, d, PyH)

15 (10-b) 5,6-ジメチル-3-ヘキシリデン-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

上記(10-a)の生成物 (0.23 g, 0.69 mmol) を塩化メチレン (3.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (1.4 ml) の混合溶媒中に加え、トリエチルシラン (0.15 ml, 0.96 mmol) を滴下後、25°Cで2時間撹拌した。反応液を1N K₂CO₃水溶液に加え、酢酸エチルで抽出、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン = 5 : 1) で精製することにより 5,6-ジメチル-3-ヘキシリデン-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン 91 mgを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, CH₂CH₃), 1.32-1.61 (6H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.47 (3H, s, CH₃), 2.66 (2H, q, =CHCH₂), 5.47 (1H, t, =CHCH₂), 7.70 (1H, s, C₄-H), 7.73 (1H, s, C₇-H), 8.04 (1H, dd, PyH), 8.48 (1H, br d, PyH), 8.91 (1H, br d, PyH), 9.00 (1H, br s, PyH)

(10-c) 5,6-ジメチル-3-ヘキシル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

上記(10-b)の生成物 (88 mg, 0.27 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液へ10%パラジウムカーボン 18 mgを加え、水素ガス雰囲気下、25℃で2時間激しく撹拌した。反応液を濾過、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン=5：1) で精製することにより標題化合物 20 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77 (3H, t, CH_2CH_3), 0.77-1.20 (8H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.85-2.02 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.41 (3H, s, CH_3), 5.26 (1H, dd, CH), 7.26 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8.15 (1H, br dd, PyH), 8.45 (1H, br d, PyH), 8.77 (1H, br s, PyH)

実施例 11

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-オキソペンチル)イソインドリン-1-オン

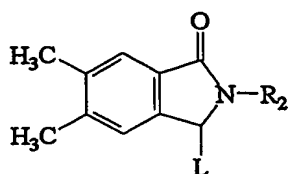
5,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン (0.30 g, 1.2 mmol) と 2-オキソ-1-トリフェニルフォスフォラニリデンペンタン (0.61 g, 1.8 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (20 ml) 中で20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン=10：1) で精製することにより標題化合物 0.14 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (2H, d sextet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.33 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.36 (6H, br s, CH_3), 2.61 (1H, dd, CH_2), 2.99 (1H, dd, CH_2), 5.73 (1H, dd, CH), 7.22 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.47 (1H, br d, PyH), 8.78 (1H, br s, PyH)

実施例 12

実施例10および11と同様にして、第4表に示す化合物を得た。

第 4 表



No.	R ₂	L	融点[°C]
1		CH ₂ CH ₃	141~150.5 (1塩酸塩)
2		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	137.5~139.5
3		CH ₂ C(=O)CH ₃	141.5~144
4		CH ₂ C(=O)CH ₂ CH ₃	135~137
5		CH ₂ C(=O)CH ₂ CH ₂ CH ₃	118~120
6		CH ₂ C(=O)CH ₂ CH ₂ CH ₃	128~131

実施例 13

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-メシロキシエチルイソインドリン-1-オン

5 (13-a) 5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 エチルエステル]

10 (8.4 g, 26 mmol) のメタノール (250 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (11 g, 0.52 mol) を徐々に加えた後、80°Cで3時間加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、析出結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより 5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン 6.0 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05-2.13 (1H, m, CH₂CH₂OH), 2.22-2.30 (1H, m,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.41 (3H, s, CH_3), 3.53 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 5.42 (1H, dd, CH), 7.35 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.70 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8.16 (1H, ddd, PyH), 8.45 (1H, dd, PyH), 8.81 (1H, d, PyH)

(13-b) 5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-メシルオキシエチルイソインドリン-1-オン

上記(13-a)の生成物 (5.5 g, 20 mmol) の塩化メチレン (140 ml) 溶液に、トリエチルアミン (5.4 ml, 29 mmol) とメタンスルホンクロリド (2.4 ml, 21 mmol) を加えた後、25°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製することにより標題化合物 5.5 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32-2.50 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.42 (3H, s, CH_3), 2.81 (3H, s, CH_3SO_2), 3.39-3.94 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.03-4.09 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.43 (1H, dd, CH), 7.34 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.42 (1H, dd, PyH), 7.71 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8.15 (1H, br dd, PyH), 8.49 (1H, br d, PyH), 8.82 (1H, d, PyH)

実施例 14

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-プロポキシエチル)イソインドリン-1-オン

金属ナトリウム (6.4 mg, 0.28 mmol) をプロパノール (2 ml) 中、110°Cで1時間加熱攪拌した後、5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-メシルオキシエチルイソインドリン-1-オン (50 mg, 0.14 mmol) を加え、90°Cで3時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=1：1) で精製することにより標題化合物 12 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.50 (2H, sextet, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.03-2.09 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.20-2.26 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 3.17-3.33 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.39 (1H, dd, CH), 7.33 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8.13 (1H, ddd, PyH), 8.46 (1H, dd, PyH), 8.84 (1H, d, PyH)

実施例 15

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-[2-(プロピルアミノ)エチル]イソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-メシロキシエチルイソインドリン-1-オン (0.11 g, 0.31 mmol) を n-プロピルアミン (3 ml) 中、25°C で6時間
5 攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) で精製することにより標題化合物 85 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (3H, t, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.38 (2H, sextet, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.07-2.33 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.40
10 (3H, s, CH_3), 5.39 (1H, dd, CH), 7.31 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8.14 (1H, ddd, PyH), 8.44 (1H, dd, PyH), 8.82 (1H, d, PyH)

実施例 16

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチルイソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-メシロキシエチルイソインドリン-1-オン (0.27 g, 0.74 mmol)、N-メチルピペラジン (74 mg, 0.74 mmol)、トリエチルアミン (74 mg, 0.74 mmol) のジクロロメタン溶液を、25°C
20 で60時間攪拌した。反応液を水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) で精製することにより標題化合物 33 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.93-2.34 (12H, m, piperazineおよび CH_2CH_2), 2.20 (3H, s, NCH_3), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.43 (3H, s, CH_3), 5.41 (1H, dd, CH), 7.18-7.23 (2H, m, PhH), 7.42 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.57-7.61 (2H, m, PhH), 7.59 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

実施例 17

5,6-ジメチル-3-エチルカルボニルオキシエチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名 : 2-[5,6-ジメチル-3-オキシ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]エチル プロピオン酸

エステル]

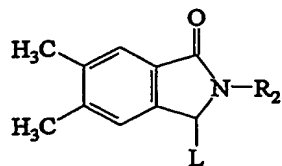
5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン (50 mg, 0.18 mmol)、プロピオニルクロリド (16 mg, 0.18 mmol)、トリエチルアミン (18 mg, 0.18 mmol) のジクロロメタン溶液を、25°Cで3時間
5 攪拌した。反応液を水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製することにより標題化合物 43 mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, t, CH₂CH₃), 2.11 (2H, q, CH₂CH₃), 2.20-2.41 (2H, m, CH₂CH₂O), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 3.76-3.96 (2H, m, CH₂CH₂O)
10 5.37 (1H, dd, CH), 7.30 (1H, s, C₇-H), 7.41 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s, C₄-H), 8.18 (1H, br d, PyH), 8.47 (1H, br d, PyH), 8.79 (1H, br s, PyH)

実施例 18

実施例14、15、16および17と同様にして、第5表に示す化合物を得た。

第 5 表



No.	R ₂	L	融点[°C]
1		CH ₂ CH ₂ OH	153~155
2		CH ₂ CH ₂ OCH ₃	200~202(1塩酸塩)
3		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	157~176(1塩酸塩)
4		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	121.5~123.5
5		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	95~97.5
6		CH ₂ CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	127~130
7		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	110~111.5
8		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	94~96
9		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	119~122
10		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	108~111.5
11		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	白色結晶
12		CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	117.5~122.5
13		CH ₂ CH ₂ -N(CH ₂) ₂ N-CH ₃	265.4~269.5(1塩酸塩)
14		CH ₂ CH ₂ O-C(=O)-CH ₂ CH ₃	126.5~128.5
15		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	138~140

実施例 19

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)
カルボニルメチルイソインドリン-1-チオンおよび 5,6-ジメチル-2-(4-フ
ルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)チオカルボニルメチルイソ
5 インドリン-1-チオン

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニ
ル)カルボニルメチルイソインドリン-1-オン (60 mg, 0.15 mmol) と2,4-ビス
10 (4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジフオスフェタン-2,4-ジスル
フィド (67 mg, 0.17 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (0.5 ml) 中で30分
間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
(クロロホルム：メタノール=30：1) で精製することにより標題化合物をそれぞ
れ14 mgおよび 25 mg得た。

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)
カルボニルメチルイソインドリン-1-チオン

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16-2.42 (4H, m, piperazine), 2.27 (3H, s, NCH_3),
2.37 (3H, s, CH_3), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.48 (1H, dd, CH_2), 2.73 (1H, dd,
 CH_2), 3.18-3.36 (2H, m, piperazine), 3.49-3.76 (2H, m, piperazine), 5.80
(1H, dd, CH), 7.14-7.24 (2H, m, PhH), 7.33 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.47-7.56 (2H,
m, PhH), 7.89 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

20 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)
チオカルボニルメチルイソインドリン-1-チオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09-2.60 (4H, m, piperazine), 2.28 (3H, s, NCH_3),
2.37 (3H, s, CH_3), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.87 (1H, dd, CH_2), 3.08 (1H, dd,
 CH_2), 3.39-3.55 (2H, m, piperazine), 4.15-4.61 (2H, m, piperazine), 6.31
25 (1H, dd, CH), 7.15-7.24 (2H, m, PhH), 7.34 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.56-7.66 (2H,
m, PhH), 7.90 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

実施例 20

5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジニル)イソインドリ
ン-1-チオン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-2-(3-ピリジニル)-3-

チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 エチルエステル]

5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインド
リン-1-オン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジ
5 ニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 エチルエステル]

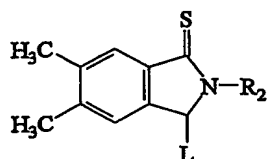
(0.10 g, 0.31 mmol) と 2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-
ジフオスフェタン-2,4-ジスルフィド (69 mg, 0.17 mmol) をアルゴン雰囲気
10 気下、トルエン (1.5 ml) 中で1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣
をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン=10:1) で精製す
ることにより標題化合物 97 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, CH_2CH_3), 2.39 (6H, br s, CH_3), 2.65 (1H, dd, CH_2), 2.79 (1H, dd, CH_2), 3.98-4.05 (2H, m, CH_2CH_3), 5.63 (1H, dd, CH), 7.28 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.47 (1H, dd, PyH), 7.91 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.97 (1H, ddd, PyH), 8.65 (1H, dd, PyH), 8.75 (1H, d, PyH)

15 実施例 21

実施例19および20と同様にして、第6表に示す化合物を得た。

第 6 表



No.	R ₂	L	融点[°C]
1			217.5~218.5(1塩酸塩)
2			179.5~180(1塩酸塩)
3			199.5~202.5
4			169.5~175
5			124~127
6 (-)体			118~122.5

実施例 22

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[(E)-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチリデン]イソインドリン-1-オン

- 5 (22-a) 5,6-ジメチル-3-[(E)-2-エトキシ-2-オキソエチリデン]-2-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イリデン]酢酸 エチルエステル]

- 10 (E)-5,6-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イリデン酢酸 エチルエステル (0.20 g, 0.81 mmol) と 4-フルオロアニリン (0.10 g, 0.89 mmol) を酢酸中、110°Cで7時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にメタノールを加え、得られた結晶を濾取、乾燥することにより 5,6-ジメチル-3-[(E)-2-エトキシ-2-オキソエチリデン]-2-(4-フルオロフェニル)

イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イリデン]酢酸 エチルエステル] 0.24 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, CH₂CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.46 (3H, s, CH₃), 4.23 (2H, q, CH₂CH₃), 5.41 (1H, s, CH), 7.21-7.30 (4H, m, PhH), 7.70 (1H, s, C₇-H), 8.89 (1H, s, C₄-H)

(22-b) 5,6-ジメチル-3-[(E)-2-ヒドロキシ-2-オキソエチリデン]-2-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イリデン]酢酸]

実施例1の(1-d)と同様にして、上記(22-a)の生成物から5,6-ジメチル-3-[(E)-2-ヒドロキシ-2-オキソエチリデン]-2-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イリデン]酢酸]を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.40 (6H, s, CH₃), 5.23 (1H, s, CH), 7.40-7.49 (4H, m, PhH), 7.69 (1H, s, C₇-H), 8.84 (1H, s, C₄-H)

(22-c) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[(E)-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチリデン]イソインドリン-1-オン

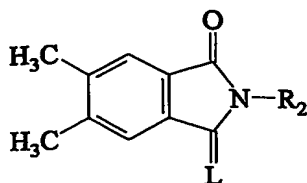
実施例3と同様にして、上記(22-b)の生成物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.28-2.35 (2H, m, piperazine), 2.30 (3H, s, NCH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.46-2.48 (2H, m, piperazine), 3.44-3.46 (2H, m, piperazine), 3.79-3.81 (2H, m, piperazine), 5.54 (1H, s, CH), 7.20-7.25 (2H, m, PhH), 7.31-7.36 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C₇-H), 7.89 (1H, s, C₄-H)

実施例 23

実施例22と同様にして、第7表に示す化合物を得た。

第 7 表

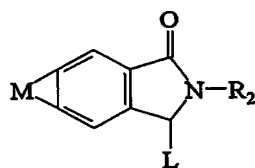


No.	R ₂	L	融点[°C]
1		$\text{CHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	135~139
2		$\text{CHC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	78~82
3		$\text{CHC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	151~155

実施例 24

実施例1および3と同様にして、第8表に示す化合物を得た。

第 8 表



No.	M	R ₂	L	融点[°C]
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂			182~184
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂			172~175
3	CH ₂ OCH ₂			185~187
4	OCH ₂ O			185.5~187.5
5 (-)体	CH ₂ CH ₂ CH ₂			63~66
6	CH=CH-CH=CH			203~205.5

実施例 25

5, 6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-カルボキシイソインドリン-1-
 -オン〔IUPAC名：2-(3-フルオロフェニル)-5, 6-ジメチル-3-オキシ
 5 -1-イソインドリンカルボン酸〕

(25-a) 4, 5-ジメチル-2-フォルミル安息香酸 メチルエステル

アルゴン雰囲気下、4, 5-ジメチル無水フタル酸 (1.5 g, 8.5 mmol) の無水テ
 トラヒドロフラン (25 ml) 溶液に氷冷下、水素化トリ-tert-ブトキシアルミ
 ニウムの1.0 mol/L 無水テトラヒドロフラン (8.5 ml) 溶液を加え、このまま氷
 10 冷下で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、不溶物を濾取、濾液を減圧濃縮す
 ることによりクルードな 5, 6-ジメチル-3-ヒドロキシフタリドを得た。これ
 にヨウ化メチル (12 g, 85 mmol)、K₂CO₃ (9.4 g, 68 mmol) を加え、アセトン
 溶媒中、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト

グラフィー（クロロホルム）で精製することにより 4,5-ジメチル-2-フォルミル安息香酸 メチルエステル 0.64 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (6H, s, CH_3), 3.95 (3H, s, CH_3), 7.72 (1H, s, PhH), 7.74 (1H, s, PhH), 10.59 (1H, s, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$)

- 5 (25-b) 4,5-ジメチル-2-[(3-フルオロフェニル)イミノ]メチル安息香酸
メチルエステル

上記(25-a)の生成物 (0.64 g, 3.3 mmol) の無水エタノール (16 ml) 溶液に、
3-フルオロアニリン (0.37 g, 3.3 mmol) を加え、25°Cで2時間攪拌した。反応
液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製
することにより 4,5-ジメチル-2-[(3-フルオロフェニル)イミノ]メチル安息香酸
メチルエステル 0.45 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s, CH_3), 2.37 (3H, s, CH_3), 3.93 (3H, s, CH_3), 6.90-7.05 (3H, m, PhH), 7.31-7.36 (1H, m, PhH), 7.78 (1H, s, PhH), 8.00 (1H, s, PhH), 9.20 (1H, s, $\text{C}(=\text{N})\text{H}$)

- 15 (25-c) 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-シアノインドリン
-1-オン [IUPAC名: 2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オ
キソ-1-インドリンカルボニトリル]

上記(25-b)の生成物 (0.45 g, 1.6 mmol)、シアノトリメチルシラン (0.40
ml, 3.2 mmol) および塩化アルミニウム (13 mg) をアルゴン雰囲気下、無水ベ
ンゼン (5.5 ml) 中、25°Cで20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を石油
エーテルで洗浄することにより 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-
シアノインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-(3-フルオロフェニル)-
5,6-ジメチル-3-オキソ-1-インドリンカルボニトリル] 0.35 gを得
た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s, CH_3), 2.44 (3H, s, CH_3), 5.79 (1H, s, CH), 6.96-7.02 (1H, m, PhH), 7.40-7.47 (2H, m, PhH), 7.48 (1H, s, PhH), 7.65-7.70 (1H, m, PhH), 7.73 (1H, s, PhH)

(25-d) 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-カルボキシインド
リン-1-オン [IUPAC名: 2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3

ーオキソー1ーイソインドリンカルボン酸]

上記(25-c)の生成物 (0.34 g, 1.2 mmol) を実施例4の(4-d)と同様にして標題化合物 24 mgを得た。

実施例 26

5 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)
カルボニルイソインドリン-1-オン

10 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-カルボキシイソインドリン-
1-オン [IUPAC名: 2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキ
ソ-1-イソインドリンカルボン酸] 24 mgを用い、実施例3と同様にして標題化
合物 10 mgを得た。融点 200~202°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.38 (4H, m, piperazine), 2.20 (3H, s, NCH_3),
2.37 (3H, s, CH_3), 2.38 (3H, s, CH_3), 3.15-3.75 (4H, br m, piperazine),
5.93 (1H, s, CH), 6.85-6.91 (1H, m, PhH), 7.27-7.43 (3H, m, PhH and C_4 -
H), 7.69 (1H, s, C_7 -H), 7.70-7.75 (1H, m, PhH)

15 実施例 27

5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)
カルボニルオキシイソインドリン-1-オン

65% 水素化ナトリウム (13 mg, 0.34 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (3
ml) 懸濁液に、5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシイソ
20 インドリン-1-オン (83 mg, 0.31 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (3 ml)
溶液を加え、25°Cで35分攪拌し、その後、1-クロロカルボニル-4-メチルピペ
ラジン (50 mg, 0.31 mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液を加え、70°Cで5
時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えクロロホルムで抽出、
この抽出液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホル
ム: メタノール=20:1)で精製した後、得られた結晶を石油エーテルで洗浄する
25 ことにより標題化合物 21 mgを得た。融点 146~148°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 2.73 (3H, s,
 NCH_3), 3.01-3.14 (6H, m, piperazine), 3.18-3.24 (1H, m, piperazine),
3.32-3.38 (1H, m, piperazine), 6.43 (1H, s, CH), 6.85-6.91 (1H, m, PhH),

7.33-7.39 (1H, m, PhH), 7.36 (1H, s, C₄-H), 7.66 (1H, s, C₇-H), 7.66-7.76 (2H, m, PhH)

実施例 28

5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルオキシイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2- {[2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]オキシ} 酢酸]

(28-a) 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチルオキシイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2- {[2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]オキシ} 酢酸 エチルエステル]

氷冷下、5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン (0.15 g, 0.55 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に60% 水素化ナトリウム (24 mg, 0.60 mmol)を加え10分攪拌後、プロモ酢酸エチル (67 ml, 0.60 mmol)を加え、25°Cで一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和NaCl溶液で洗浄、乾燥し、減圧濃縮することにより 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチルオキシイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2- {[2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]オキシ} 酢酸 エチルエステル] 0.19 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t, CH₂CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 3.56 (1H, dd, CH₂), 3.73 (1H, dd, CH₂), 4.05-4.11 (2H, m, CH₂CH₃), 6.52 (1H, s, CH), 6.87-6.95 (1H, m, PhH), 7.33-7.42 (1H, m, PhH), 7.43 (1H, s, C₄-H), 7.63-7.82 (2H, m, PhH), 7.66 (1H, s, C₇-H)

(28-b) 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルオキシイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2- {[2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]オキシ} 酢酸]

上記(28-a)の生成物 (0.19 g, 0.53 mmol) と1N NaOH (0.59 ml) をメタノール

(5 ml) 中、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、水層を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出、水、続いて飽和NaCl溶液で洗浄、乾燥し、減圧濃縮することにより標題化合物 0.15 gを得た。

実施例 29

- 5 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキシエトキシ]イソインドリン-1-オン
- 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルオキシイソインドリン-1-オン [IUPAC名: [2-{[2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]オキシ} 酢酸] 0.15 gを用い、実施例3と同様にして標題化合物 0.16 gを得た。融点 196~197℃
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.37 (4H, m, piperazine), 2.25 (3H, s, NCH_3), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 3.01-3.15 (2H, m, piperazine), 3.36-3.46 (1H, m, piperazine), 3.54-3.64 (2H, m, piperazine and CH_2), 3.80 (1H, dd, CH_2), 6.58 (1H, s, CH), 6.88-6.93 (1H, m, PhH), 7.35-7.41 (1H, m, PhH), 7.43 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.63-7.77 (2H, m, PhH), 7.67 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

実施例 30

- (+)-5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (+)-2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 プロピルエステル] および (-)-5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (-)-2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 プロピルエステル]
- 20
- 25 (30-a) (+)-5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (+)-2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸] および (-)-5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン

−1−オン [IUPAC名: (−)−2−[5,6−ジメチル−3−オキソ−2−(3−ピリジニル)−2,3−ジヒドロ−1H−イソインドール−1−イル]酢酸]

ラセミ体の5,6−ジメチル−3−カルボキシメチル−2−(3−ピリジル)イソインドリン−1−オン [IUPAC名: 2−[5,6−ジメチル−3−オキソ−2−(3−ピリジニル)−2,3−ジヒドロ−1H−イソインドール−1−イル]酢酸] と (−)−フェニルエチルアミンで塩を形成し、その塩をエタノールを使用して分別再結晶した。得られた塩を1N 塩酸で処理することにより (+)−5,6−ジメチル−3−カルボキシメチル−2−(3−ピリジル)イソインドリン−1−オン [IUPAC名: (+)−2−[5,6−ジメチル−3−オキソ−2−(3−ピリジニル)−2,3−ジヒドロ−1H−イソインドール−1−イル]酢酸] を得た。

比旋光度 $[\alpha]^{29}_D = +108.6^\circ$ (c=1.0、クロロホルム:メタノール=1:1)

(+)−フェニルエチルアミンを用い上記と同様の方法にて、(−)−5,6−ジメチル−3−カルボキシメチル−2−(3−ピリジル)イソインドリン−1−オン [IUPAC名: (−)−2−[5,6−ジメチル−3−オキソ−2−(3−ピリジニル)−2,3−ジヒドロ−1H−イソインドール−1−イル]酢酸] を得た。

比旋光度 $[\alpha]^{29}_D = -106.4^\circ$ (c=1.0、クロロホルム:メタノール=1:1)

(30-b) (+)−5,6−ジメチル−3−プロポキシカルボニルメチル−2−(3−ピリジル)イソインドリン−1−オン [IUPAC名: (+)−2−[5,6−ジメチル−3−オキソ−2−(3−ピリジニル)−2,3−ジヒドロ−1H−イソインドール−1−イル]酢酸 プロピルエステル] および (−)−5,6−ジメチル−3−プロポキシカルボニルメチル−2−(3−ピリジル)イソインドリン−1−オン [IUPAC名: (−)−2−[5,6−ジメチル−3−オキソ−2−(3−ピリジニル)−2,3−ジヒドロ−1H−イソインドール−1−イル]酢酸 プロピルエステル]

上記生成物(+)体、(−)体それぞれを用い、実施例8と同様にして光学活性な標題化合物を得た。

(+)−5,6−ジメチル−3−プロポキシカルボニルメチル−2−(3−ピリジル)イソインドリン−1−オン [IUPAC名: (+)−2−[5,6−ジメチル−3−オキソ−2−(3−ピリジニル)−2,3−ジヒドロ−1H−イソインドール−1−イル]酢酸 プロピルエステル]

比旋光度 $[\alpha]^{28}_D = +106.3^\circ$ ($c=1.0$ 、クロロホルム)

(-) -5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソ
インドリン-1-オン [IUPAC名: (-)-2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-
5 (3-ピリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]酢酸 プロ
ピルエステル]

比旋光度 $[\alpha]^{29}_D = -101.9^\circ$ ($c=1.0$ 、クロロホルム)

実施例 31

注射用製剤

(31-a) 実施例3における化合物の(-)体の塩酸塩15.0 mg及び塩化ナトリウム
10 45.0 mgを注射用蒸留水に溶解し、全量を5.0 mlとした。この水溶液を無菌ろ過
し、澄明な注射剤を得た。

(31-b) 実施例3における化合物の(-)体の塩酸塩15.0 mg及びブドウ糖250.0 mg
を注射用蒸留水に溶解し、全量を5.0 mlとした。この水溶液を無菌ろ過し、澄明
な注射剤を得た。

15 薬理学的試験例

本発明化合物の麻酔作用を以下の方法で検討した。

上記実施例で得た化合物を用いて試験を行った。試験に使用した化合物を塩酸
塩として生理食塩水に溶解させて用いた。塩酸塩としても溶解しなかった化合物
については、被検化合物を溶解補助剤（ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキス
20 トリン）を用いて溶解させた水溶液として用いた。

マウスの尾静脈にそれぞれの被験組成物を注入し、正向反射消失の有無および
時間で麻酔活性の強さを評価した。結果を第9表に示す。

第 9 表

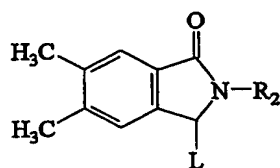
化合物 No.	麻醉活性	化合物 No.	麻醉活性
第1表 No.2	+	第2表 No.35	+
第1表 No.5	++	第2表 No.36	+++
第2表 No.1	+++	第2表 No.37	+
第2表 No.2	+++	第2表 No.38	++
第2表 No.3	++	第2表 No.39	++
第2表 No.4	++	第2表 No.40	+++
第2表 No.5	++	第2表 No.41	++
第2表 No.6	+	第2表 No.42	+++
第2表 No.7	+++	第2表 No.44	+++
第2表 No.8	+++	第2表 No.45(一)	++
第2表 No.12	++	第2表 No.48	++
第2表 No.13	++	第2表 No.52	+++
第2表 No.15	+	第2表 No.53	++
第2表 No.17	+++	第2表 No.55	++
第2表 No.20	+++	第2表 No.56(一)	++
第2表 No.21	++	第2表 No.60	+
第2表 No.24	+	第2表 No.62	+
第2表 No.28	+++	第2表 No.63	+
第2表 No.29	+++	第2表 No.66	+
第2表 No.31	++	第2表 No.67	+
第2表 No.33	+++	第2表 No.68	+
第2表 No.34	++	第2表 No.87	+++

第 9 表 (つづき)

化合物 No.	麻酔活性	化合物 No.	麻酔活性
第3表 No.4	+	第4表 No.5	++
第3表 No.6	+++	第5表 No.2	+
第3表 No.7	++	第5表 No.3	++
第3表 No.14	+	第5表 No.4	+++
第3表 No.15	+	第5表 No.5	+++
第3表 No.19	++	第5表 No.6	+
第3表 No.23	++	第5表 No.7	+++
第3表 No.27	++	第5表 No.10	++
第3表 No.28(一)	++	第6表 No.1	++
第3表 No.29(一)	++	第6表 No.2	++
第3表 No.38	+	第6表 No.4	+
第3表 No.39	++	第7表 No.1	+++
第3表 No.49(一)	+++	第8表 No.1	+++
第3表 No.52(一)	++	第8表 No.3	+++
第3表 No.54(一)	++	第8表 No.4	+++
第3表 No.56(一)	+++	第8表 No.5(一)	+++
第3表 No.57(一)	++	プロポフォール	+++
第4表 No.2	++	チオペンタールナトリウム	++

また一部の化合物については、マウスの50%が正向反射を30秒間以上消失させる最少用量 HD_{50} 値および50%致死量 LD_{50} 値を求め、 LD_{50} / HD_{50} から治療指数(T. I.)を計算した。なお、対照として従来、静脈麻酔薬として用いられているプロポフォールおよびチオペンタールナトリウムを用いて同様の試験を行った結果の文献値(T. I.)を示す。これは特開昭50-154410に記載の値である。結果を第10表に示す。

第 10 表



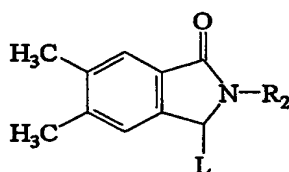
	R ₂	L	HD ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	T. I.(マウス)
ラセミ体			6.92	92.00	13.29
(+)体			25.13	>120	>4.78
(-)体			1.90	64.69	34.05
(-)体			10.00	>120	>12.00
(-)体			12.61	>120	>9.52
ラセミ体			27.10	>100	>3.69
(+)体			75.35	>120	>1.59
(-)体			20.47	>120	>5.86
(-)体			23.07	>120	>5.20
(-)体			14.51	>120	>8.27
(-)体			14.33	>120	>8.37
(-)体			2.17	120	55.30
プロポフォール			13.5	56	4.14
チオペンタールナトリウム			23.5	100	4.28

上記表 10 において表されるように、本発明の化合物のマウスの 50% 致死量 (LD_{50}) は例えば試験した中で最大のものでは 120 mg/kg (i. v.) 以上を示し、麻酔薬としての薬効基準である 50% 催眠量 (HD_{50}) と比べて非常に大きい。即ち、本発明の麻酔薬は薬剤安全域が極めて広い麻酔薬であることがわかる。

5 一方、現在よく使われている麻酔薬であるプロポフォールおよびチオペンタールナトリウムは、本発明の化合物より明らかに狭い安全域となっている。

さらに上記と同様に、マウスへ $2 \times HD_{50}$ 量を投与して麻酔導入時間（薬剤を注入し終わってから正向反射を消失するまでの時間）および覚醒後回復時間（正向反射が正常に戻ってから動物が自発運動を始めるまでの時間）を評価した。結果を第 11 表に示す。

第 11 表

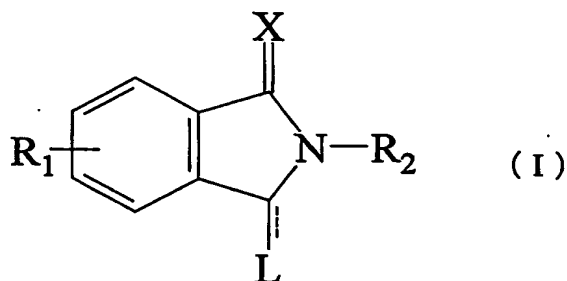


	R ₂	L	麻酔導入時間	覚醒後回復時間
(-)体			0分00秒	6分44秒
(-)体			0分23秒	4分24秒
ラセミ体			0分13秒	3分32秒
(-)体			0分02秒	1分08秒
プロポフォール			0分08秒	4分02秒

第 11 表に示された通り、本発明のイソインドリン誘導体は速やかな麻酔導入および速やかな覚醒プロファイルを示す。

請求の範囲

1. 式 (I)



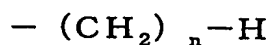
- 5 [式中、 R_1 は1～3個の、同一であっても異なっても良い炭素数1～3のアルキル基およびアルコキシ基からなる群から選択される、または R_1 が隣接する2個の基である場合、共に結合して硫黄、窒素および酸素原子からなる群から選択される1または2のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和または不飽和の5員または6員の環状基を形成してもよい：

- 10 Xは酸素原子または硫黄原子：

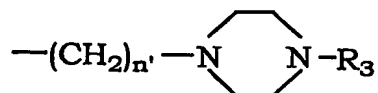
R_2 は置換基を有していてもよいフェニル、ベンジル、ピリジル、ピリジルメチル、ピリミジニル、シクロヘキシル、メチルピペラジニル、インダニルおよびナフチルから成る群から選択される、但し、 R_2 がフェニル基の場合、フェニル基の3位および4位が同時にアルコキシで置換されることはない：

- 15 ----- は単結合または二重結合：および、

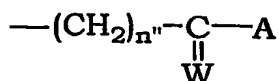
Lは



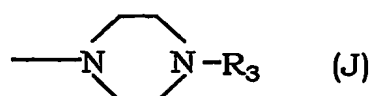
(式中、 n は1～8の数)；



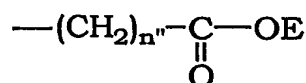
- 20 (式中、 R_3 は水素、炭素数1～8の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-ピリジルおよび2-ピリミジニルからなる群から選択される、 n' は1～3の数)；



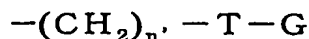
(式中、Wは酸素または硫黄原子、Aは炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキル、2-ジメチルアミノエチルアミノ、2-チアゾリルアミノ、4-メチルホモピペラジニル、4-ピペリジノピペリジノ、ジメチルアミノアニリノ、ピリジルアミノ、ピペリジノ、4-エトキシカルボニルピペリジノ、4-カルボキシピペリジノ、および式 (J)



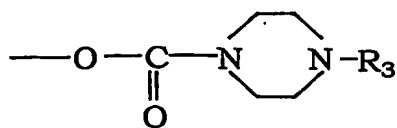
で表される基(式中、 R_3 は上記と同意)からなる群から選択される、 n'' は0～3の数)；



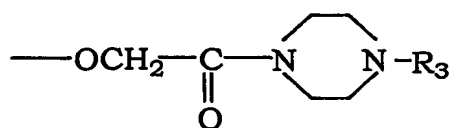
(式中、Eは水素、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキルまたはアルケニル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、2-メチルチオエチル、2-ジメチルアミノエチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、シクロヘキシルメチル、1-メチル-4-ピペリジル、インダニル、1,3-ベンゾジオキソリルおよび1H-インドリルからなる群から選択される、ここでフェニルおよびピリジルはハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロピルおよびアリルからなる群から選択される基で置換されていてもよい、但し R_1 が7-メトキシであって、 R_2 がフェニルである場合、Eはアルキルではない、 n'' は0～3の数)；



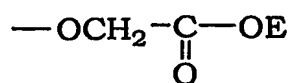
(式中、Tは酸素、硫黄またはNH、Gは水素、炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、およびアルキルカルボニルからなる群から選択される、 n' は1～3の数)；



(式中、R₃は前記と同意義) ;

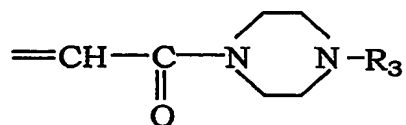


(式中、R₃は前記と同意義) ;

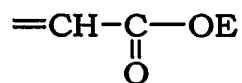


5

(式中、Eは前記と同意義) ;



(式中、R₃は前記と同意義) : または、



10 (式中、Eは前記と同意義)]

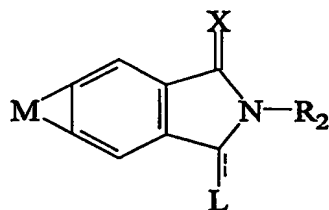
で表される化合物、またはその塩。

2. R₁がメチル、エチルおよびメトキシからなる群から選択される2個の基である、請求項1記載の化合物。

3. R₁が5, 6-ジメチルである、請求項2記載の化合物。

15

4. 式(I-1) :



[式中、Mはイソインドリン環と共に、硫黄、窒素および酸素原子からなる群から選択される1または2のヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和の5

員または6員の環状基を形成する基、

X、R₂およびLは請求項1と同意義]

で表される、請求項1記載の化合物またはその塩。

5. Mが

5 —CH₂CH₂CH₂—

—CH₂OCH₂—および

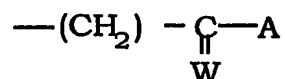
—OCH₂O—

からなる群から選択される、請求項4記載の化合物

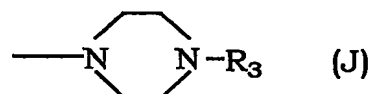
6. R₂が置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである、請求項1～

10 5いずれかに記載の化合物。

7. Lが



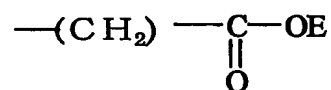
[式中、Wは酸素、Aは炭素数1～5の直鎖、分岐鎖状アルキルおよび式(J)



15 (式(J)中、R₃はメチルまたはイソプロピル)からなる群から選択される]

である、請求項1～6いずれかに記載の化合物。

8. Lが

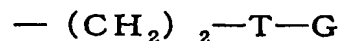


[式中、Eはプロピル、イソブチルおよび1以上のメチルおよび/またはメトキ

20 シで置換されているフェニル基からなる群から選択される]

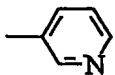
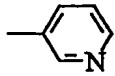
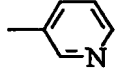
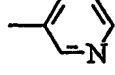
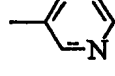
である、請求項1～6いずれかに記載の化合物。

9. Lが



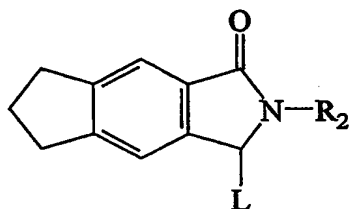
[式中、Tは酸素若しくは硫黄であり、Gはエチルまたはプロピル基である]

25 である、請求項1～6いずれかに記載の化合物。

R ₂	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$

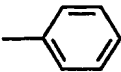
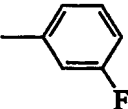

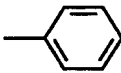
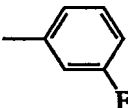

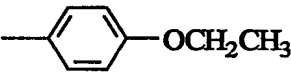
で表される化合物またはその医薬上許容される塩である、請求項1記載の化合物。

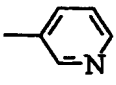
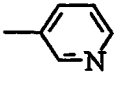
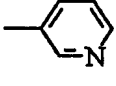
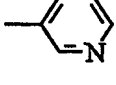
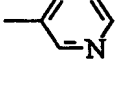
11. 下式：



5

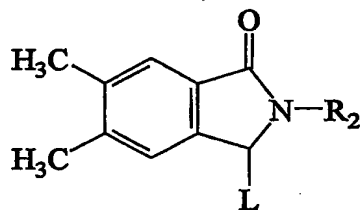
式中、R₂およびLは以下の組合せから選択される

R ₂	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$

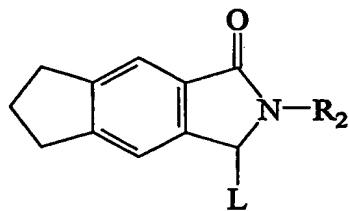
R ₂	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{piperidine})\text{N}(\text{cyclohexyl})$

で表される化合物またはその医薬上許容される塩である、請求項1記載の化合物。

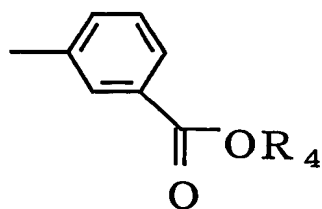
12. 下式



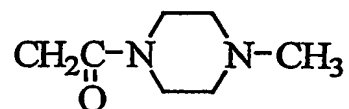
5 または



[式中、R₂は



(R₄は炭素数1～5のアルキル基、置換されていてもよいフェニルおよびベンジルからなる群から選択される)、Lはである]



で表される、請求項1記載の化合物。

- 5 13. 麻酔有効量の請求項1～12いずれかに記載の化合物および医薬上許容されるキャリアを含有してなる、哺乳動物のための麻酔・鎮静薬組成物。
14. 静脈投与のためのものである、請求項13記載の組成物。
15. 請求項1～12いずれかに記載の化合物の、哺乳動物用麻酔・鎮静薬組成物を製造するための使用。
- 10 16. 請求項1～12いずれかに記載の化合物を、麻酔を必要とする対象に、麻酔有効量を哺乳動物へ投与することを含む、哺乳動物の麻酔、鎮静方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/46, 209/64, 209/70, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/14, 417/12, 491/048, 491/056, A61K31/4035, 31/4439, 31/44, 31/4545, 31/496, 31/506,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/46, 209/64, 209/70, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/14, 417/12, 491/048, 491/056, A61K31/4035, 31/4439, 31/44, 31/4545, 31/496, 31/506,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/00121 A1 (ELI LILLY & Co.), 07 January, 1999 (07.01.99), & AU 9882708 A & EP 1014962 A1 & JP 2002-512633 A & US 6313122 B1 & US 2002/120007 A1	1, 4, 6
X	WO 98/42666 A1 (DAEWOONG PHARM. CO., LTD.), 01 October, 1998 (01.10.98), & AU 9866365 A	1-3, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 February, 2004 (10.02.04)

Date of mailing of the international search report
02 March, 2004 (02.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14986

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1307205 A (RHONE-POULENC S.A.), 14 February, 1973 (14.02.73), & DE 2141634 A & FR 2101081 A & FR 2115045 A & FR 2143537 A & NL 7111074 A & BE 771493 A & ZA 7105530 A & CH 632063 A & CH 532064 A & AU 7132509 A & US 3847921 A & CA 963470 A & ES 394369 A & ES 394370 A & IL 37547 A	1-3, 6, 13-15
X	Tetrahedron, (2000), 56(27), p. 4837-44	1, 6
X	Chemical Abstracts, Vol.106, abs.no.213692	1, 6
X	Chemical Abstracts, Vol.106, abs.no.49944	1, 2, 6
X	Helv.Chim.Acta, (1985), 68(7), p.2046-61	1, 6
A	GB 1483996 A (RHONE-POULENC S.A.), 24 August, 1977 (24.08.77), & DE 2615067 A & FR 2306880 A & FR 2321290 A & FR 2340733 A & FR 2340731 A & NL 7603307 A & JP 51-122094 A & ZA 7602018 A & IL 49344 A & CA 1072957 A & BE 840428 A & SE 7604044 A & DK 7601629 A & NO 7601168 A & CH 613453 A & FI 7600937 A & ES 446762 A & ES 448848 A & ES 448847 A & US 4131674 A & JP 56-156276 A & FI 8101276 A	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14986

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/551, A61P23/00, 25/20

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/551, A61P23/00, 25/20

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14986

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 16 pertains to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D209/46, 209/64, 209/70, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/14, 417/12, 491/048, 491/056, A61K31/4035, 31/4439, 31/44, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/551, A61P23/00, 25/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D209/46, 209/64, 209/70, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/14, 417/12, 491/048, 491/056, A61K31/4035, 31/4439, 31/44, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/551, A61P23/00, 25/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/00121 A1 (ELI LILLY & COMPANY) 1999.01.07 & AU 9882708 A & EP 1014962 A1 & JP 2002-512633 A & US 6313122 B1 & US 2002/120007 A1	1, 4, 6
X	WO 98/42666 A1 (DAEWONG PHARM. CO., LTD.) 1998.10.01 & AU 9866365 A	1-3, 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.02.2004

国際調査報告の発送日

02.3.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	GB 1307205 A (RHONE-POULENC S. A.) 1973. 02. 14 & DE 2141634 A & FR 2101081 A & FR 2115045 A & FR 2143537 A & NL 7111074 A & BE 771493 A & ZA 7105530 A & CH 532063 A & CH 532064 A & AU 7132509 A & US 3847921 A & CA 963470 A & ES 394369 A & ES 394370 A & IL 37547 A	1-3, 6, 13-15
X	Tetrahedron, (2000), 56 (27), p. 4837-44	1, 6
X	Chemical Abstracts, vol. 106, abs. no. 213692	1, 6
X	Chemical Abstracts, vol. 106, abs. no. 49944	1, 2, 6
X	Helv. Chim. Acta, (1985), 68 (7), p. 2046-61	1, 6
A	GB 1483996 A (RHONE-POULENC S. A.) 1977. 08. 24 & DE 2615067 A & FR 2306880 A & FR 2321290 A & FR 2340733 A & FR 2340731 A & NL 7603307 A & JP 51-122094 A & ZA 7602018 A & & IL 49344 A & CA 1072957 A & BE 840428 A & SE 7604044 A & DK 7601629 A & NO 7601168 A & CH 613453 A & FI 7600937 A & ES 446762 A & ES 448848 A & ES 448847 A & US 4131674 A & JP 56-156276 A & FI 8101276 A	1-15

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 16 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。